CAMILLO GOLGI

OPERA OMNIA

CAMILLO GOLGI

OPERA OMNIA

VOLUME III

PATOLOGIA GENERALE
E
ISTO-PATOLOGIA

— 1868-1894 —

(CON 9 TAVOLE)

ULRICO HOEPLI
EDITORE LIBRAIO DELLA REAL CASA
MILANO
—
1903

INDICE

DEI LAVORI CONTENUTI NEL III VOLUME

(PATOLOGIA GENERALE E ISTO-PATOLOGIA)

Il lavoro sulla « *Istologia patologica dei muscoli volontarii* » fa parte del lavoro « *Contribuzione alla Istologia normale e patologica dei muscoli volontarii* » e fu pubblicato nel 1° volume di queste « Opera omnia » a pag. 214.

NOTA BIBLIOGRAFICA.

I lavori XVI e XVII del 1° e 2° volume di queste « Opera omnia » furono raccolti e pubblicati colle tavole illustrative sotto il titolo « *Sulla fina anatomia del sistema nervoso* » ed. U. Hoepli 1885.

I lavori II, IV, V, VI, IX, X, XV, XVI, XIX, XX, XXIII, del 1° e 2° volume e VIII, del 3° volume di queste « Opera omnia » furono raccolti e pubblicati colle tavole illustrative sotto il titolo « *Untersuchungen ueber den feineren Bau des centralen und peripherischen Nervensystems* » — *mit Atlas* — ed. G. Fischer. Jena 1894.

I.

STORIA DI PELLAGRA NON MANIACA

(Gazzetta Medica Italiana - provincie venete N. 49, Anno xi)

M. B. di Chignolo, di anni 23, ebbe la madre sana, il padre che morì all'età di 40 anni per lenta malattia di petto, una sorella che già da alcuni anni, nella stagione primaverile, va soggetta a desquammazione del dorso delle mani, e varî fratelli sani. Essa, malgrado si nutrisse quasi esclusivamente di maïz, o di altri cibi pessimi, fino ai 17 anni godette sempre buona salute; a tale età, fu per varî mesi travagliata da febbri intermittenti. Da quest'epoca cominciò a soffrire frequenti disturbi gastrici e prostrazione di forze. Maritossi a 19 anni, ma non ebbe figli. A 21 anni, cioè nella primavera del 1865, le comparve eritema e quindi desquammazione al dorso delle mani, al collo, e diarrea, però di breve durata; lo stesso le accadde nella primavera dell'anno seguente. Quest'anno poi, ai sintomi accennati si aggiunsero frequenti vertigini, perdita di forze, sensazione di formicolìo al dorso e diarrea ostinatissima; la debolezza degli arti inferiori giunse a tal grado, che le era affatto impossibile il reggersi in piedi; ridotta a tale stato, chiese di entrare in questo spedale, ove infatti venne accolta il 30 giugno 1868.

All'esame si rilevò: emaciazione straordinaria, scheletro ben conformato, colore della cute olivastro, desquammazione del dorso delle mani e della superficie dorsale del terzo inferiore dell'avambraccio. Lingua rossa con varie strie longitudinali e trasversali. Soffio sistolico dolce all'apice del cuore, che continua lieve alle giugulari. Ventre rigonfio per meteorismo, e con segni di raccolta sierosa nelle parti declivi; paresi di moto degli arti inferiori. Orine pallide, del peso di 1010, di reazione neutra, scarse di urofeina, e uroeritrina, e di fosfati alcalini; cloruri piuttosto copiosi; calore 38. $^{4}/_{5}$ C., polso 90.

Nei giorni seguenti il calore, esplorato ripetutamente, diede in media 37. $^2/_5$ alla mattina, e 38. $^2/_5$ nelle ore pomeridiane; il polso oscillò dagli 80 ai 100. Le orine non presentarono variazioni rimarchevoli.

La cura consistette in una nutrizione buona il più che fosse possibile, avuto riguardo alla cattiva condizione delle vie digerenti, e oltre a ciò si amministrarono alternativamente gli opiati e i diuretici, nello scopo di frenare la diarrea e di far dissipare la raccolta sierosa del ventre. Nei primi giorni parve che l'ammalata avesse miglioramento, essendosi arrestata la diarrea, ma ben presto tornò ad aggravarsi, andò sempre più emaciando, sicchè alla fine era divenuta afonica ed ischeletrita; morì il 27 luglio.

L'autopsia venne fatta 24 ore dopo la morte.

Abito esterno. — Corpo di media statura, e macchie cadaveriche alle parti declivi; rigidità cadaverica quasi scomparsa.

Capo. — Callotta di medio spessore, con diploe scarsa. Coagulo sanguigno molle nel seno longitudinale superiore. Dura madre normale. Vene della pia madre turgide; molto siero raccolto negli spazi sotto-aracnoidei. Pia madre leggermente opaca, in corrispondenza alla parte dorsale degli emisferi, e svolgentesi facilmente dalle circonvoluzioni; sostanza cerebrale di normale consistenza, lievemente edematosa e piuttosto anemica. Nei ventricoli laterali, raccolta di siero nella quantità di due cucchiai.

Petto. — Siero nella quantità di circa 200 gr. nella cavità della pleura, le cui pagine sono qua e là tra di loro aderenti per fimbrie di tessuto connettivo, di antica formazione.

Polmoni soffici, espansi, crepitanti, infiltrati di molto siero rossiccio, spumoso; nella parte inferiore offrono ambedue congestione per ipostasi. Nel pericardio 80 gr. circa di siero citrino.

Cuore di volume e figura normale, miocardio flaccido, di colore marcatamente giallastro, piccola piastra di ateroma all'origine dell'aorta.

Addome. — Due litri di siero nella cavità del peritoneo. Stomaco disteso da gaz; la sua mucosa è pallida. La mucosa del tenue presenta qua e là delle chiazze iperemiche. Follicoli solitari in vicinanza del ceco molto pronunciati. Mucosa del ceco fortemente arrossata; tale arrossamento, in maggiore o minor grado, si estende pressochè a tutto il crasso. Cominciando al colon trasverso, la mucosa presenta delle ulceri di figura circolare od ovale, del diametro di circa 1 centimetro, a bordi regolari ed a fondo nerastro; tali ulceri si fanno sempre più frequenti lungo il

colon discendente; e verso la curva sigmoidea e al retto confluiscono, formando larghe perdite di sostanza.

Fegato molto voluminoso; colla sua estremità sinistra arriva fino alla regione ipocondriaca sinistra, e col bordo anteriore arriva fino alla linea ombellicale trasversale. Sezionato in varie direzioni, si presenta in ogni sua parte di colore giallo quasi aranciato, evidentemente per avanzata degenerazione adiposa.

Milza di due volte più grossa del normale; la sua polpa è assai molle, di color feccia di vino, ed offre molto sviluppati i corpuscoli di Malpighi.

Reni sensibilmente più grossi del normale, la glissoniana, sì nell'uno che nell'altro, si distacca con molta difficoltà, e lacerando in alcuni punti la sostanza del rene. Sezionato il destro, appare intensamente arrossato, sì nella sostanza corticale che midollare; il sinistro invece è di color pallido giallastro. Nulla di anormale si riscontra al pancreas, utero e vescica orinaria.

Esame microscopico. — Nessuna alterazione sensibile negli elementi della sostanza cerebrale. Copiose deposizioni di grandi cellule adipose nei linfatici perivascolari di ogni regione del cervello.

Le fibre muscolari del cuore appaiono quasi senza striature, e trovansi in avanzata degenerazione adiposa; si presentano cioè abbondantemente infiltrate da granulazioni adipose; in alcuni punti la degenerazione è così avanzata che le fibre appaiono disorganizzate.

Il fegato, nei punti dove appariva di colore più giallo, presenta le cellule piene di goccie adipose. L'epitelio renale presenta anch'esso avanzata degenerazione adiposa.

II.

SULL' EZIOLOGIA DELLE ALIENAZIONI MENTALI

(Annali Universali di Medicina — Marzo 1869) *

Introduzione.

Se nello studio delle molteplici malattie, che affliggono l'umano organismo, l'eziologia per consenso universale dei medici, ritiensi argomento, che non mai deve essere negletto, esso si deve considerare di ben maggiore importanza allorchè trattasi delle malattie mentali in particolare, imperocchè senza una minuziosa e profonda indagine delle varie cause capaci ad ingenerarle, non è possibile acquistare esatte nozioni sulla vera natura di esse, e quindi molto meno dirigerne la cura.

Ma finora l'eziologia dell'alienazione mentale è ancora uno degli argomenti più controversi della medicina, sia perchè pochi alienati sanno render ragione delle proprie antecedenze, sia perchè i parenti degli ammalati ben lungi dall'essere sinceri nelle relazioni, si studiano al contrario di dissimulare, o di alterare circostanze di somma entità, sembrando loro che il disvelarle porterebbe disonore alla famiglia. E parte della colpa ricade anche sul cattivo metodo d' indagine usato dai medici, i quali nell' istituire l'anamnesi si accontentano di un esame superficiale, e non usano quella sagace insistenza così necessaria per arrivare alla conoscenza del vero. Ma un'altra causa, e forse la più importante, sta in ciò che, molti alienisti colpiti dai fenomeni psichici degli alienati, e preoccupati da antichi sistemi, pseudo-filosofici, *a priori* suppongono che l'eziologia dell'alienazione debba trovarsi nella sfera psichica, per cui non si dànno pensiero d' indagini d'altra natura. Gli è così che la patologia mentale riuscì

* In sunto pubblicato nella « Rivista Clinica », 1869.

una scienza affatto astratta, tanto astratta che per molti anzi non è una vera scienza.

Se non che, sebbene negletta, va sorgendo in Italia una scuola, la quale prendendo a vessillo il *provando* e *riprovando* della vecchia scuola italiana, vuole ridurre anche questo ramo delle mediche discipline ad una scienza positiva e d'osservazione. Appoggiandosi all'esperienza ed ai fatti, la nuova scuola tenta confermare già la vecchia opinione, essere la pazzia un sintomo di gravi alterazioni organiche, che ora hanno sede nei centri nervosi, ora in altri organi, come il cuore, i polmoni, lo stomaco, ecc.

Malgrado l'evidenza dei fatti, a cui si appoggia il novello indirizzo della psichiatria, come tutte le cose nuove, esso è combattuto con ostinazione, e, pur troppo anche con successo, dai partigiani del passato e massime dai metafisici.

Per vincere questi io credetti opportuno ricorrere all'arme perfezionata della nuova scuola, cioè al metodo sperimentale, perciò mi studiai sopratutto di accumulare fatti, i quali allorchè siano raccolti coscienziosamente e senza preconcette opinioni, sono sempre fecondi di qualche vantaggio, avvegnachè restano un campo neutro in cui possono spigolare tutti, anche gli avversari, i quali, coltivando questo genere di studî, volessero approfittarne.

E come l'argomento su cui in special modo versano le controversie degli psichiatri è quello delle cause dell'alienazione, perciò mi applicai allo studio dell'eziologia di tutti gli alienati accolti nel manicomio pavese, passando in rivista una per una le storie dei singoli casi, esaminando colla maggiore accuratezza tutti gli alienati, adoperando nell'esame tutti quei mezzi che l'odierna arte diagnostica suggerisce.

Capo I.

Fino a qual punto influisca l'eredità a produrre l'alienazione.

Su questo problema discussero nel modo più contradditorio illustri psichiatri. Vediamo infatti il Griesinger negare quasi affatto l'influenza ereditaria, Webster trovare l'influenza ereditaria in un terzo dei casi, Guislain in un quarto, Esquirol e Brierre de Boismont nella metà, Parchappe in un settimo dei casi, Morel in un quinto e Berti notò influire

l'eredità 53 volte su 492 alienati. Vi ha insomma una singolare contraddizione dei dati. Una causa di tale contraddizione è quella già accennata nella tendenza dei parenti a nascondere più di tutte le altre questa causa, che più torna loro spiacente il confessare. Da questo lato io credo d'essere riuscito a superare molte delle difficoltà mercè la diligenza e la pertinacia usata nella ricerca dei dati recandomi perfino dai vicini di casa e fra i congiunti.

Ma un'altra causa è il diverso modo di considerare la quistione.

Molti credono l'alienazione una malattia puramente cerebrale, e quindi non badano nella ricerca delle cause, che alle sole lesioni del cervello; altri invece, come l'Aluisson ed il Dupuit, considerando l'alienazione come la manifestazione di una diatesi, badano a tutte le malattie a cui soccombettero i parenti, e quindi trovano l'alienazione ereditaria immensamente più estesa dei primi. Sarebbe il caso come nella tisi: fino a che si credette che tale malattia non avesse alcuna relazione col cancro, non si pensò mai a studiare se esistessero dei rapporti ereditarî tra loro, ma dopo gli studi del Concato si instituirono maggiori ricerche in proposito, ed i fatti registrati di sostituzione ereditaria della tisi e del cancro si andarono moltiplicando.

Onde non esagerare in uno o in altro senso, volli considerare la questione da tutti i lati, studiando prima l'influenza delle malattie cerebrali propriamente dette, poi quella delle altre malattie.

Le indagini instituite, onde stabilire sino a qual limite si estenda l'influenza delle così dette malattie nervose, diedero i risultati seguenti:

Su 210 alienati di cui mi fu possibile raccogliere un'anamnesi esatta, 130, cioè più di $^{6}|_{10}$, ebbero parenti colpiti o da alienazione o da qualche grave malattia del sistema nervoso, cioè epilessia, isterismo, pellagra, cretinismo, apoplessia e meningite, e in 30 casi si associa a queste anche l'influenza di malattie viscerali.

Quanto all'influenza delle malattie non cerebrali, osservai che predominano la tisi, le affezioni cutanee, le malattie di cuore, il gozzo, la rachitide e la scrofola, e precisamente vennero ritrovate aver influito da sole in 20 casi, e associate a nevrosi in altri 30 casi.

Dalla semplice esposizione di questi fatti risulta che l'influenza ereditaria, qualunque siasi il significato che si annette a quell'espressione, fu negli alienati di questo manicomio assai più estesa di quanto venne am-

messo dalla maggior parte degli autori, che studiarono questo argomento. Noi abbiamo cioè la proporzione del 78 per 100, se si ammette la sola eredità delle malattie nervose, e la proporzione dell'85 per 100, se si attribuisce all'eredità il più ampio suo significato.

Capo II.

Fino a qual punto l'eredità influisca sull'andamento e sulla guarigione dell'alienazione.

A primo credere si direbbe che le forme ereditarie fossero inguaribili, e tale è il giudizio dei più.

Con sorpresa io invece notai che si ha bensì qualche vantaggio a favore degli alienati affatto esenti da eredità, ma che le proporzioni delle guarigioni di questi in confronto degli ereditarî, non è così grande come *a priori* si era indotti a credere. Infatti sui 60 alienati non ereditarî guarirono 34, e 36 rimasero finora ribelli a qualunque trattamento. — Su 150 alienazioni ereditarie rinvenni 70 guarigioni e 80 forme croniche incurabili [1].

Tuttavia è innegabile che l'eredità esercita un'influenza notevole sull'andamento e sulla specie dell'alienazione, perchè come appare dalla seguente tabella, la monomania, la demenza, la paralisi progressiva, l'idiozia, cioè le forme più gravi, furono per la massima parte ereditarie.

---

[1] I recenti studi di Stewart « On Eredit. Insanity », e quelli del Tigges, su 3115 casi di Germania, confermano i risultati de' miei, sebbene fatti su un numero di casi molto meno ragguardevole.

	Eredità di malattie nervose			Eredità fuori del dominio delle nevrosi			Nessuna eredità			Totale	
	Guariti	Inguaribili	Totale	Guariti	Inguaribili	Totale	Guariti	Inguaribili	Totale	Guariti	Inguaribili
Mania.	29	19	48	9	3	12	22	9	31	60	31
Monomania.	3	13	16	—	1	1	—	—	—	3	14
Melanconia.	10	3	13	3	—	3	2	3	5	15	6
Mania pellagrosa.	13	14	27	2	2	4	10	4	14	25	20
Demenza	—	11	11	—	—	—	—	2	2	—	13
Mania epilettica	—	4	4	—	—	—	—	5	5	—	9
Mania da paralisi generale progressiva	—	4	4	—	—	—	—	—	—	—	4
Cretinesimo.	1	—	1	—	—	—	—	1	1	1	1
Idiozia	—	6	6	—	—	—	—	2	2	—	8
	56	74	130	14	6	20	34	26	60	104	106

Questa tabella offre ancora a rimarcare un fatto d'interesse grandissimo, ci dimostra, cioè, che la speciale eredità maniaca e delle malattie nervose influisce assai più sinistramente delle malattie estranee al sistema nervoso.

Da quelle cifre si rileva infatti, che gli alienati i quali ebbero parenti colpiti da alienazione o da qualche altra nevrosi diedero guarigioni nella proporzione di circa 40 per 100, mentre gli alienati ereditarî della seconda categoria offersero un numero di guarigioni assai maggiore, cioè il 60 per 100. Questo è d'altronde un fatto naturalissimo, perchè, come noterò in altro capitolo, la cognizione dell'esistenza di certe affezioni nei parenti degli alienati fornisce spesso un valido criterio per dirigerne la cura.

Un'altra circostanza che mi fu impossibile far apparire dalle tabelle,

ma che però risulta dalle mie note, è che si notarono forme tanto più gravi, quanto più grande era il numero dei parenti colpiti.

È pure degno di nota che le recidive, le quali però furono in numero assai scarso (sei) si notarono quasi tutte tra gli alienati ereditarî, pochissime si ebbero tra i non ereditarî.

Da ciò si può concludere che l'eredità in genere non aggrava di molto l'alienazione, ma che quella delle nevrosi e psicopatie vi influisce assai più sinistramente di quella delle malattie dei visceri.

Capo III.

Fino a qual punto influisca l'eredità a costituire un tipo speciale fisico e morale dell'alienazione.

La scuola di Morel forma della pazzia ereditaria una classe a parte cui apparterrebbero dei caratteri speciali.

Questi caratteri, che secondo il Morel valgono a distinguere le alienazioni ereditarie dalle altre, sono: esplosione istantanea del delirio sotto l'influenza della minima causa determinante: cessazione del delirio altrettanto istantanea quanto fu rapido il suo apparire: grande tendenza alla *sistemazione delle idee deliranti* ed alla manifestazione di atti istintivi malvagi, con conservazione apparente delle facoltà intellettuali.

A questi caratteri, appartenenti alla sfera morale, in molti casi si aggiungerebbero: cattiva conformazione del cranio, arresto di sviluppo della persona, anomalia degli organi e funzioni generative.

In tutto questo vi ha molto di vero, ma vi ha anche dell'esagerazione.

Sopra i 150 alienati ereditarî, 60 dei quali hanno eredità diretta di padre e di madre o di avi, e 25 hanno eredità doppia di padre e di madre, e varie volte anche di avi, che corrispondesse perfettamente al quadro di Morel, io raccolsi il solo caso che qui appresso riferisco. E si noti che non esisteva nel manicomio, ma mi fu fornito dal prof. Lombroso; si noti di più che in questo caso entrava anche il matrimonio consanguineo ad aggravare le condizioni ereditarie.

Egli è certo Luigi E., d'anni 30, di Pavia. I suoi avi paterni morirono di apoplessia, l'avo materno era giuocatore sfrenato. I genitori erano cugini in primo grado, il padre poi soffriva delle convulsioni epilettiche, e la madre era isterica, la zia maniaca.

L'E. aveva il cranio ultradoligocefalo e asimmetrico, il pene atrofico e mal conformato, l'orecchio impiantato ad angolo ottuso. Da ragazzo era di una sensibilità estrema, e di timidezza soverchia, ed ebbe sviluppo intellettuale e pubertà precoce; nella giovinezza mostrò una tendenza irresistibile al giuoco, al tabacco ed all'onanismo. A 22 anni deluso in un suo amore cade in una profonda melanconia e diventa misantropo. A 24 anni (e noto qui per pura incidenza che poco tempo prima gli eransi soppresse le emorroidi), scoppia per la prima volta in manìa furiosa, guarisce dopo 2 mesi, ma poco appresso ricade e continua in questa alternativa di calma e di recrudescenza per vari anni. Passati gli accessi furiosi, che erano d'ordinario preceduti da continue masturbazioni, ragionava calmo e non aveva altro ticchio che di restare a lungo in letto di giorno e di levarsi di notte, astenersi dal cibo per darsi in preda ad enormi bibite di alcoolici. Dopo i 27 anni parve ritornasse nel pieno potere della sua intelligenza e potè attendere alle sue faccende. Ma a 30 anni è di nuovo preso da accessi maniaci, durante i quali tenta stuprare la madre, e manifesta tendenze distruttive; i periodi di calma si vanno facendo sempre più brevi, passa rapidamente a demenza e muore per tubercolosi a 31 anni.

Ma da contrapporre a quest'unico caso trovai molti alienati ereditarî senza alcuno dei caratteri speciali attribuiti dal Morel alle alienazioni ereditarie.

Offro ad esempio i seguenti, che contando un'eredità diretta, cioè del padre o della madre e talvolta di ambedue i genitori e d'altri congiunti, dovrebbero essere i tipi delle alienazioni ereditarie, mentre invece non presentano alcuno dei pretesi caratteri speciali.

Farina Antonio, d'anni 30, di Pavia, affetto da monomania di persecuzione. Nei varî rami della sua famiglia si trovano rappresentate tutte le nevrosi che predispongono alla pazzia. Il nonno ebbe precoce calvizie, sofferse epilessia, emiplegia, era taciturno, bisbetico, poco intelligente. Il padre fu anch'esso precocemente calvo, divenne maniaco per qualche tempo, fu poi sempre irascibile e violento, e una volta tentò di suicidarsi. — La madre patì nella giovinezza convulsioni, ed era bizzarra e taciturna. Lo zio paterno semi-cretino sordo-muto, ebbe un figlio epilettico, cretino. Un altro zio paterno è bizzarro ed è padre di un alcoolista, violento, il quale pure ha un figlio epilettico, un altro gozzuto semi-cretino, un altro tisico. — Zia materna bizzarra, convulsionaria.

Il Farina, che è un vero tipo di monomania, fuori delle sue idee di persecuzione, che lo condussero ad un omicidio, conserva intatta l'intelligenza, non presenta alcuna perversione degli istinti, ha cranio ben conformato, e normale impianto dell'orecchio, nè offre anomalia alcuna, almeno apparente, degli organi della generazione.

M. G., studente, figlio di un padre che fu alienato, e di una madre che morì tisica, con uno zio paterno pazzo e 5 fratelli che morirono per tisi, era giovane di rara intelligenza, appassionato per gli studi letterarî, ai quali seriamente attendeva e con onore; divenne improvvisamente maniaco a 22 anni all'acutizzarsi di una tuber-

colosi, la quale gli si era sviluppata anni addietro. Curato coll'aconito, coll'iodio, e coll'olio di merluzzo, migliorò rapidamente dall'affezione polmonare, e insieme andò scomparendo l'alienazione. La forma morale in questo caso fu di una mania quasi acuta con delirio religioso, del resto non presentava alcuno dei caratteri fisici dell'alienazione ereditaria.

B. D., di S., conta tra i parenti una zia paterna ed una zia materna che morirono pazze. Il padre suo fu bevitore e semi-imbecille, il fratello epilettico e imbecille.

Il B. giovane di singolare ingegno, cominciò sui 23 anni a mostrare un disordine nelle sue facoltà mentali, commettendo qualche bizzarria, dandosi ad una vita sregolata e spendendo in modo non proporzionato alle sue condizioni; diventava completamente alienato a 25 anni, apparentemente dietro cause amorose. Sebbene anche in questo caso vi sia l'elemento ereditario, nei rami paterni e materni, egli non presenta alcuno dei caratteri nè fisici, nè morali attribuiti alle forme ereditarie: presenta un cranio ben conformato, normale impianto dell'orecchio, nessuna anomalia dei genitali.

I singoli caratteri si riscontrano bensì molte volte negli alienati ereditarî, ma questi stessi caratteri si trovano talora anche in alienati non ereditarî, per cui nessuno di essi può essere considerato quale segno distintivo, assoluto, delle pazzie ereditarie.

Così sopra 40 alienati che offersero una cattiva conformazione del cranio, 4 non erano ereditarî.

Così è del cattivo impianto delle orecchie. Io incontrai tale anomalia in 12 alienati, 10 dei quali erano ereditarî e 2 affatto esenti da elemento ereditario.

Le anomalie dei genitali le rinvenni in soli 5 casi, tutti peraltro ereditarî, e consistevano specialmente in un'atrofia od arresto di sviluppo degli organi stessi. Tali anomalie devono per altro essere molto più numerose, perchè nelle mie indagini trovai frequenti tra i parenti prossimi la mortalità dei bambini e i casi di sterilità.

I fatti qui esposti, mentre dimostrano che le anomalie fisiche degli alienati descritte dal Morel non sono un indizio sicuro di forma ereditaria, e molto meno sono un carattere costante, provano tuttavia che l'eredità esercita qualche influenza sulla forma fisica dell'alienazione, poichè i descritti caratteri si rinvennero in proporzioni alquanto maggiori tra i pazzi ereditarî.

Quanto all'influenza dell'eredità sulla specie dell'alienazione, il fatto saliente da me rimarcato è in genere un aggravamento. La monomania,

la demenza, l'idiozia, la paralisi progressiva, cioè appunto le forme più gravi, furono prevalentemente ereditarie. Appare infatti dalla tabella dell'eredità che:

Sopra	16 monomaniaci	15	furono ereditarie.
»	12 demenze	11	» »
»	4 paralisi progressive	4	» »
»	6 idiozie	4	» »

Nè si dica che la monomania è una delle forme meno gravi; essa per la sua resistenza alla cura compensa anche troppo l'apparenza meno grave dei sintomi.

Capo IV.

Fino a qual punto agisca l'influenza del padre, della madre, degli zii, dei cugini, ecc., sull'alienazione.

La soluzione di questo problema interesserebbe anche per la fisiologia, la quale non potè ancora risolvere quali caratteri morali e fisici si trasmettano nei figli dai singoli parenti.

Ma, pur troppo, i fatti osservati sono troppo pochi, perchè mi lascino lusinga di avervi in qualche modo contribuito.

Eccoli, intanto, riassunti in questa tabella:

TABELLA DELLE INFLUENZE EREDITARIE SECONDO IL GRADO VARIO DI PARENTELA E FORME DI MALATTIA DEI CONGIUNTI

	Padre di alienati		Madre di alienati		Fratelli e sorelle di alienati		Avi di alienati		Zii di alienati		Cugini di alienati		Nipoti di alienati	
	Guariti	Inguaribili	Guariti	Inguaribili	Guariti	Inguaribili	Guariti	Inguaribili	Guariti	Inguaribili	Guariti	Inguaribili	Guariti	Inguaribili
Alienazioni	8	9	6	14	10	12	3	4	10	7	12	9	4	6
Pellagra	4	8	3	6	3	14	1	2	2	2	3	2	—	—
Tisi	3	4	6	2	12	5	—	1	1	1	1	1	2	—
Alcoolismo	8	6	1	2	1	5	1	2	5	2	3	1	—	—
Crimini	1	3	—	1	3	7	—	2	2	2	4	2	3	1
Apoplessia	3	5	1	4	1	3	1	4	1	3	1	2	—	—
Eccentricità	2	2	—	4	4	3	—	2	1	2	2	3	1	—
Cretinismo	—	2	—	2	1	5	—	—	1	2	2	4	—	—
Isterismo	—	—	6	6	1	2	—	1	2	1	4	2	—	—
Gozzo	5	1	3	—	5	1	2	1	3	—	1	—	—	—
Malattie cutanee	—	2	—	2	1	5	—	1	2	3	—	2	—	—
Epilessia	—	2	4	1	4	2	2	—	—	2	—	1	—	—
Malattie di cuore	2	1	4	2	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Meningiti — Encefaliti	1	3	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Suicidio	—	—	—	—	1	1	—	1	1	1	—	1	—	1
Rachitide	2	—	2	—	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—
Cancro	—	2	—	1	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—
Sordità	2	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—
Corea	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	41	51	37	48	49	68	10	21	36	28	34	30	10	8

Da queste cifre, se non fossero troppo scarse, si potrebbe concludere che la madre influisce principalmente in quanto fu colpita da alienazione mentale, dall'isterismo, dal gozzo, dalla tisi; il padre invece se dalla pellagra, dai crimini, dalle malattie cutanee, dalla sordità. — L'influenza materna appare alquanto maggiore negli inguaribili che nei guaribili.

Il numero degli avi colpiti, sopratutto da apoplessia, da epilessia, è molto maggiore nei non guaribili che nei guariti. Così pure ebbi ad osservare che in genere le affezioni ereditarie dei genitori si osservano con frequenza notevolmente maggiore fra gli inguaribili che nei guaribili.

I parenti collaterali, cioè gli zii, i cugini, i nipoti, sono in numero maggiore nei guariti. I fratelli, invece, i quali dànno il maggior contingente di pellagrosi, di alcoolisti, di tisici, di cretini, di criminali, predominano negli inguaribili.

Questi fatti in complesso tendono a dimostrare che l'eredità diretta influisce alquanto più sinistramente sul decorso dell'alienazione, che la indiretta.

In generale si osserva inoltre che il numero dei parenti colpiti da alienazione o da altra malattia nervosa è maggiore negli inguaribili che nei guariti.

Taluni vorrebbero che nello studio dell'eredità non si tenesse calcolo che dell'eredità diretta o degli ascendenti. Per dimostrare importante anche lo studio delle malattie ereditarie dei collaterali, non ho che a richiamare fatti ben noti dal campo della fisiologia.

Infatti, si osserva frequentemente, talvolta anche tra i parenti molto lontani e del tutto fuori della linea diretta, per esempio, tra gli zii ed i nipoti, tra i cugini anche in secondo grado, dei singolari rapporti di conformazione di figura, di inclinazioni, di passioni, di carattere, di facoltà, che non si possono spiegare che con una comunità di origine e di sangue.

Capo V.

Quali altre malattie oltre la pazzia si riscontrino nei parenti degli alienati.

La dottrina delle metamorfosi e sostituzioni morbose nelle trasmissioni ereditarie trova la sua più amplia applicazione nelle malattie mentali.

Le trasformazioni e le sostituzioni delle malattie per la generazione non solo si verifica fra le diverse forme di alienazione, ma può aver luogo per altre malattie che non presentano alcun rapporto colle nevropatie.

Onde determinare quali sieno le malattie, che più facilmente si sostituiscono l'una all'altra, e quale sia il loro diverso grado d'importanza nello studio dell'eziologia, ricercai quali sieno le malattie che predominano nelle famiglie degli alienati, e per tal modo ho potuto verificare che certi gruppi morbosi si succedono con straordinaria frequenza.

Per riassumere in un colpo d'occhio i risultati delle mie indagini,

distribuirò tale malattie in linea successiva, in ragione dell'intensità, con cui si vedono predominare tra i parenti.

1 Alienazione	114	12 Gozzo	16
2 Pellagra	60	13 Malattie di cuore	15
3 Tisi	59	14 Suicidio	7
4 Alcoolismo	37	15 Menengiti — Encefaliti	6
5 Crimini	31	16 Rachitide	6
6 Apoplessia	26	17 Cancro	3
7 Eccentricità	26	18 Sordo-mutezza	4
8 Isterismo	25	19 Corea	2
9 Forme erpetiche	22	20 Consanguineità dei genitori	2
10 Cretinismo	22	21 Spavento in gravidanza	1
11 Epilessia	22		

Da questo schema si vede subito che fra le malattie ereditarie, dopo l'alienazione hanno maggior importanza la pellagra, poi l'alcoolismo, quindi la tisi, l'apoplessia, l'erpetismo, ecc.

È evidente che il predominio è sempre delle malattie cerebrali e nervose in genere; pure ben chiara ci si mostra l'importanza che hanno alcune malattie, in apparenza affatto estranee al sistema nervoso e sopratutto la tisi, l'erpetismo: ciò non può altrimenti spiegarsi che ammettendo l'opinione di molti psichiatri anche moderni, che cioè la nevrosi e le malattie mentali sieno spesse volte l'espressione di una malattia generale, probabilmente discrasica.

Per dimostrare che influenza abbiano nelle guarigioni queste varie malattie ereditarie, e quindi quanta importanza prognostica possano avere, le ho distribuite secondo le due categorie degli alienati guariti e degl'inguaribili.

Guariti.		*Inguaribili.*	
1 Alienazione	43	1 Alienazione	71
2 Tisi	25	2 Pellagra	34
3 Alcoolismo	19	3 Epilessia	20
4 Affezioni erpetiche	19	4 Alcoolismo	18
5 Pellagra	16	5 Crimini	18
6 Crimini	13	6 Eccentricità	16
7 Isterismo	13	7 Cretinismo	18
8 Malattie di cuore	10	8 Apoplessia	18
9 Eccentricità	10	9 Tisi	14

Guariti.		*Inguaribili.*	
10 Gozzo	8	10 Isterismo	12
11 Apoplessia	8	11 Gozzo	8
12 Rachitide	6	12 Suicidio	5
13 Cretinismo	4	13 Malattie di cuore	5
14 Sordo-mutezza	4	14 Meningiti — Encefaliti	4
15 Suicidio	2	15 Affezioni erpetiche	3
16 Epilessia	2	16 Cancro	3
17 Meningite — Encefalite	2	17 Consanguineità dei genitori	2
		18 Corea	2
		19 Spavento in gravidanza	1

Nel quadro di quelli, che furono ribelli ad ogni cura, figurano in modo speciale la pazzia, l'apoplessia, il cretinismo, l'epilessia, le tendenze ai crimini, il suicidio: nel quadro dei guariti all'incontro prevalgono relativamente la tisi, le affezioni erpetiche, la rachitide e le malattie di cuore. Si vede insomma che nei parenti degli inguaribili hanno una prevalenza le nevrosi in genere, e nei parenti dei guariti predominano le malattie propriamente viscerali, quelle appunto che dànno una indicazione più precisa per la cura.

Capo VI.

Tendenza ai delitti nei parenti, suo valore nello studio dell'eziologia delle malattie mentali.

Lo studio nei rapporti tra l'alienazione mentale ed il crimine va sempre più prendendo importanza quanto maggiori progressi si fanno nella psichiatria, e ormai non solo i medici ma fino i giurati vanno persuadendosi che per lo meno spesso l'uomo criminale è un uomo infelicemente conformato, una specie particolare di malato, ciò che già valse a sottrarre non poche vittime all'infamia ed al patibolo.

Quanto sia grande il rapporto tra il delitto e la pazzia, lo prova la frequenza straordinaria con cui tra i condannati riscontransi degli alienati. Così Thomson avrebbe trovato sopra 5432 rei 673 alienati, di cui: 580 imbecilli, 36 suicidi, 57 epilettici.

Il dott. Gutsch nel penitenziario cellulare di Bruchsal osservò 87 casi di alienazione.

Su 49 condannati per crimine osservati da Winslow, 3 erano deboli di mente, 2 furono dichiarati dai periti irresponsabili, uno aveva patito febbre nervosa, 3 avevano sofferti colpi nel capo, 3 erano pazzi, 2 erano idioti od imbecilli.

Anche il Sauze ebbe ad osservare la straordinaria frequenza alla follia nei condannati; nel penitenziario di Marsiglia, egli notò 29 casi d'imbecillità e 15 di mania su 2400 detenuti.

Il De-Bruk pure osservò nel penitenziario di Halle, che l'imbecillità, la debolezza di spirito e l'epilessia erano frequenti nei detenuti, e che il 5 per 100 di questi andava soggetto a varî accessi, maniaci, periodici.

Ma un altro argomento che rende più ancora evidente il rapporto tra la pazzia e la tendenza ai delitti, è che molti dei caratteri fisici, che si osservano frequentemente negli alienati ritrovansi pure, non rare volte, negli accusati di crimini, come la perdita dell'affettività, la mala conformazione del cranio, ecc.

Tutti questi fatti provano che molte volte la tendenza ai delitti è come l'alienazione mentale una manifestazione morbosa e dipendente da una causa comune, per cui non è meraviglia se possono rappresentarsi a sostituirsi a vicenda nello stesso individuo e coll'eredità trasformarsi l'una nell'altra.

Winslow infatti su 49 condannati notò 3 volte la pazzia negli avi, 2 nel padre, 3 nella sorella, 2 nello zio, 2 nella madre, 3 in tutta la famiglia.

Fra gli alienati di questo Manicomio se ne riscontrarono 40 con tendenze criminali, e 20 fra questi contavano tra i parenti prossimi degli individui condannati per crimini, come ben si vede nella seguente tabella.

TENDENZE DELITTUOSE NEGLI ALIENATI E LORO PARENTI

UOMINI

Cognome dell'alienato, specie dell'alienazione	Tendenze proprie	Nei parenti
R..si maniaco	Omicidio	Zia ladra e oscena
L..ini »	Furto	—
M..inetti »	Omicidio	—
V..i »	Suicidio	—
C...oldi »	Omicidio	—
B...i »	Omicidio-rissa	Fratello rissoso
L..ini »	Furto-omicidio	—
P...o »	Suicidio-omicidio	—
O...io »	Omicidio	—
B...oni maniac. pellagroso	Furto	—
C..a »	Uxoricidio	—
M..stri »	Suicidio	—
M....nari »	Omicidio	Cugino pat. ladro in prigione impazzò
B....ini »	Furto	Esposto
Q...tiani »	Ladro-assassino	Sorella ladra, figli idem
B....ldi »	Suicidio	Fratello omicida
Zi.... »	Suicidio	Fratello suicida
R... »	Suicidio-omicidio	—
V..li »	Furto	—
A...rti »	Libidine	—
R..ati idiota	Stupri, incendii	Zia ladra
M...rasi epilettico	Furto-suicidio-omicid.	Esposto
F..rti »	Omicidio	—
C...agna »	Furto-omicidio	—
B...gnoni »	Libidine-furto	—
Bre... »	Furto	—

DONNE

Cognome dell'alienata, specie dell'alienazione	Tendenze proprie	Nei parenti
P..da maniaca	Suicidio-prostituz.	Due fratelli e sorella ladri
F...ati »	Strozzare bambini	—
R....ardi »	Furto	—
B..zi »	Uccidere la figlia	Fratello e figlio ladri
B..si »	Uccidere il marito	Un fratello in carcere per delitto ignoto
R...olfi »	Prostituz. tenta uccidere 2 figlie	—
F..ani »	Prostituz.	—
B...oli »	»	—
P..ta »	»	—
D...adi »	Furto	Padre rissoso, 2 cugini ladri
R....onna »	—	3 cugini, 1 zio condannati per crimini
B...ieri »	Suicidio	—
A...nti »	Rissa	Esposta
L...ini »	Omicidio	Fratel. rissoso, 2 cugini assass.
M..es »	Prostituzione-rissa	1 fratel. assass. 1 ladro
M...sti »	Rissa-furto	Esposta
G..li monoman.	Suicidio	—
C....iani »	»	Nipote ladr. fin dall' infanzia
R...ida »	Rissa-furto	Fratel. rissoso
M....ari epilett.	Furto	—
M...tti maniaca pellagrosa	Suicidio-prostituz.	—
B..elli »	Suicidio	—
P...ni demente	Uccidere il figlio	—
F...berti »	Prostituz.	—
S...ina »	Omic.-suic.	Fratello ladro
R...o »	—	Zio falsario

Fra questi numerosi esempi dimostranti il rapporto tra il delitto e la pazzia, gioverà esporne due ben caratteristici.

Quar... Giovanni, d'anni 43, contadino di Garlasco, è figlio di genitori consanguinei, ha una sorella alienata ed un figlio condannato alle carceri per furto.

Nella giovinezza si mostrò di carattere inquieto, turbolento: a 19 anni commette un omicidio ed è condannato alle carceri per 4 anni. Sortito, non molestava alcuno e viveva vita tranquilla, però si mostrava estremamente taciturno. A 26 anni prende moglie: da principio fa buona compagnia alla consorte, e la pace regna in famiglia; ma dopo il primo anno di matrimonio comincia a battere la moglie, nega ad essa il nutrimento e vuol cacciarla col figlio da casa, e talvolta la schernisce, e mentre egli mangia e beve quanto vuole, si procura il crudele piacere di vederli patire la fame. Negli anni seguenti si mostra sempre taciturno, concentrato, irascibile: ad ogni piccolo diverbio colla moglie cerca di batterla: finalmente al 43° anno di sua età, dovendo pagare un livello, scoppia in accessi di mania furiosa, nei quali cerca di uccidere la moglie ed i figli.

Condotto al Manicomio, si presentò individuo ben nutrito, robusto, privo quasi affatto di denti e di capelli, naso adunco, fisonomia feroce, occhi sanguigni e cranio doligocefalo, mobilità esagerata, sensibilità dolorifica abolita. Tutta l'occupazione sua consisteva nel fare il maggior male possibile; legato le mani cercava colpire coi piedi, spesso pregava qualcuno umilmente di avvicinarglisi e poi lo mordeva. Morì per congestione cerebrale e colite ulcerosa.

D. C., di Mirabello. Il suo nonno paterno morì per malattia di cuore. Il padre era alcoolista, violento, brutale. Ha un fratello rachitico, uno tisico, una sorella stupida, semi-pazza. Un di lei zio paterno pure alcoolista e che è affetto da una cronica-dermatosi, ha due figli noti ambedue come ladri incorreggibili: uno di questi cominciò a segnalarsi nel furto fin dall'età di 11 anni, ed a varie riprese passò più di 15 anni nelle carceri; costui ha cranio irregolare, ebbe precoce calvizie ed in questi ultimi anni diede qualche segno di alienazione. Una zia paterna è sorda, soffre isterismo ed ha un figlio semi-cretino.

Da giovinetta la D. C. apparve di carattere leggero e volubile, ed entrava troppo facilmente in dimestichezza cogli uomini; a 22 anni, senza cause note, scoppia improvvisamente in mania furiosa; condotta al Manicomio, mostra tendenza istintiva a distruggere e lacerare, e per vari giorni rifiuta ogni alimento, sicchè è forza nutrirla artificialmente. All'esame appare individuo molto denutrito, con cranio asimmetrico, orecchie impiantate ad angolo ottuso. Dopo 4 mesi di soggiorno nel Manicomio, la paziente era affatto guarita dalla manìa, ma in sua vece s'era sostituita la tendenza al furto, e lo stesso giorno che si doveva dimetterla, si scoperse che aveva rubato e nascosto con fina astuzia, varî oggetti appartenenti alle compagne.

Capo VII.

Influenza dell'alimentazione sullo sviluppo dell'alienazione mentale.

Le forme di alienazione mentale, che si possono riferire a questa classe sono: la mania pellagrosa, la mania da insufficiente alimentazione o mania marasmatica, l'alcoolismo ed il cretinismo.

Lasciando stare le quistioni se la pellagra sia causata dal maiz ammuffito, o dal maiz come sostanza alimentare insufficiente, certo è che il maiz è la causa della pellagra. Infatti la geografia medica italiana ha dimostrato che la pellagra comparve dopo l'entrata del maiz, che essa è più diffusa dove è più coltivato questo cereale, come a Bergamo, Brescia (che dànno la proporzione di 1 pellagroso su 21 o 24 abitanti) e meno dove poco si coltiva il maiz, come a Sondrio, Pavia, ecc. (1 su 488 o 1 su 4166), nelle quali località al maiz si sostituisce in gran parte la segale, il riso, le castagne. Nella nostra provincia si vede prevalere fuori delle città (dove non si ebbero affatto pellagrosi) e propriamente in quei paesi in cui è maggiore l'uso del maiz, e dove la sterilità del terreno vi rende maggiore la miseria e quindi peggiore il vitto, come Inverno, Villanterio, Pieve Porto Morone, Monticelli, i quali paesi somministrano il maggior contingente de' nostri pellagrosi.

Mania da insufficiente alimentazione. — Il cattivo ed insufficiente vitto, non che tutte quelle cause che producono un esaurimento dell'organismo, possono dar luogo ad una forma speciale di mania, la quale meriterebbe il nome di *mania marasmatica,* che forse venne sempre confusa colla pellagra, comechè ne differisca per molti caratteri.

I caratteri della mania marasmatica si possono brevemente ridurre ai seguenti: straordinaria diminuzione del peso del corpo, atrofia generale che rende talvolta i movimenti così stentati da simulare una paralisi, anemia profonda, frequente asciuttezza con diminuita elasticità e raggrinzimento della cute e ruvidezza dell'epidermide. Questi sintomi sono tutti l'effetto della non compensata consumazione de' tessuti.

Il carattere psichico più costante sembra una gran debolezza della memoria, ed una stentata associazione delle idee.

A distinguere questa forma dalla pellagra giovano i seguenti criterî:

I. La differenza delle cause: la pellagra è sempre generata dall'uso esclusivo del grano turco, e non rare volte vi concorre anche l'elemento ereditario. La mania marasmatica riconosce per causa unica la insufficiente alimentazione.

II. La diversità dei sintomi: nella mania marasmatica manca costantemente il caratteristico eritema pellagroso, e la rigidità dei muscoli.

III. La differenza di decorso e di esito: allorchè la pellagra è pervenuta a tale stadio che assume l'apparenza della mania marasmatica, l'arte non riconosce più alcun mezzo atto ad arrestare gli effetti dell'avvelenamento. Nella mania sviluppata per difetto di nutrizione invece l'esperienza dimostra che con buona e ben regolata nutrizione e coll'uso del cloruro di sodio somministrato internamente a piccole dosi ed usato per bagni, si ottengono pronte guarigioni anche in circostanze le più disperate. — Di tali forme in questo manicomio se ne ebbero 6 casi.

Alcoolismo. — È notevole che mentre in Francia ed in Inghilterra gli alcoolismi sono molto numerosi, sicchè nei Manicomî dànno perfino il 40 per 100 di alienati, tra noi invece siano così rari. La ragione di questo fatto sta indubbiamente nella sobrietà degli Italiani, e nel clima d'Italia il quale rende meno sentito che nelle contrade settentrionali il bisogno di bevande eccitanti il sistema nervoso. I casi di alcoolismo da noi riscontrati furono 3 soltanto; uno di questi ebbe la madre convulsionaria, e quindi la tendenza ad abusare delle bevande alcooliche in lui forse era il frutto di una morbosa predisposizione ereditaria. In tutti questi casi si ottenne pronta guarigione coll'uso dell'oppio.

Cretinismo. — Poco posso dire anche sul cretinismo. I pochissimi casi di questo genere che si ebbero in questo Manicomio confermano l'opinione che è quasi generalmente ammessa intorno all'eziologia del cretinismo, cioè che in fondo non sia che una *quistione* di *acqua* e di *aria*.

Nel circondario di Bobbio quasi tutti gli alienati avevano un'impronta di cretinismo. Anche parecchi pazzi del circondario di Pavia offrivano l'impronta del cretinismo, e nei parenti si notò essere piuttosto frequente il gozzo ed il cretinismo. Le terre del Pavese che offersero poca o nessuna traccia di cretinismo sono quelle situate in colline ben esposte, come in quelle dell'Oltre Po.

Capo VIII.

Influenza della metereologia sullo sviluppo dell'alienazione.

Questo argomento fu diffusamente trattato dal professor Lombroso [1] e però io non posso far di meglio che brevemente riassumere quanto egli scrisse in proposito, aggiungendo i risultati delle nuove osservazioni fatte in questo e in altri Manicomî.

L'influenza delle condizioni atmosferiche sulla patogenia delle alienazioni mentali è ammessa nel mondo scientifico e nel mondo volgare fino dalla più remota antichità. Ippocrate aveva già detto che l'autunno genera la malinconia, Areteo e Celso accennano che l'estate e l'autunno cagionano il furore. Chiarugi, Esquirol e Guislain avevano notato che il maggior numero di ammissioni accadono nei mesi caldi.

Anche il Quételet ed il Casper confermano che nel Belgio le alienazioni mentali ed i suicidî sono più numerosi nei mesi caldi.

Ma le cifre offrono la prova più convincente di questo fatto. Degli alienati entrati in questo ultimo triennio nel Manicomio pavese, furono:

	Maschi	Femmine	Totale
in Gennajo	1	14	15
Febbrajo	8	4	12
Marzo	12	5	17
Aprile	11	6	17
Maggio	14	5	19
Giugno	5	11	16
Luglio	16	14	30
Agosto	15	12	27
Settembre	5	6	11
Ottobre	7	9	16
Novembre	3	9	12
Dicembre	7	4	11

Da queste cifre quantunque insufficienti per la loro piccolezza, ed anche perchè molti ostacoli non permettono che il giorno di entrata corrisponda veramente al giorno dello scoppio dell'alienazione, pure nettamente risulta che nei mesi di maggio, giugno, luglio ed agosto si ebbe maggior numero di ammissioni.

[1] *Azione degli astri e delle meteore sulla mente umana sana ed alienata.* — Studî del prof. Cesare Lombroso. — Memoria premiata dal R. Istituto Lombardo di scienze e lettere. — Milano 1868.

Ora nessun'altra circostanza metereologica più caratteristica di questi mesi v' ha che l'altezza del termometro.

Le esatte relazioni che diedero in questi ultimi anni dei loro Manicomî, il Castiglioni per la provincia di Milano, Bini per la provincia di Firenze, Salerio e Berti per la provincia di Venezia, Bonacossa per la provincia di Torino, Ponza per quella d'Alessandria, Gambari per quella di Ferrara, Neri per quella di Lucca, Cardona per quella d'Ancona, Bonomi per quella di Como, lo Zani per quella di Bologna, pongono in grado di risolvere in ben più larga scala questo problema.

TABELLA DEGLI AMMESSI NEI MANICOMJ DI BOLOGNA, FERRARA, LUCCA, VENEZIA TORINO, FIRENZE, MILANO, ANCONA, COMO, DISTRIBUITI PER MESI

Mesi	Dal 1819 al 1867	Dal 1858 al 1863	Dal 1860 al 1864	Dal 1857 al 1861	Dal 1854 al 1863	Dal 1844 al 1853	Dal 1857 al 1862	1852	Dal 1861 al 1864	1867	Totale
	Bologna	Ferrara	Lucca	Venezia	Torino	Firenze	Alessandria	Milano	Ancona	Como	
Gennajo .	488	18	24	64	270	195	26	22	20	7	1,137
Febbrajo .	459	26	17	71	250	203	24	20	20	5	1,094
Marzo . .	643	25	21	84	336	214	38	25	21	5	1,412
Aprile . .	798	33	36	83	373	254	38	20	25	6	1,666
Maggio. .	988	46	42	78	398	278	45	17	47	15	1,954
Giugno. .	989	54	48	100	435	329	62	19	42	17	2,105
Luglio . .	891	49	33	89	475	343	56	16	24	7	1,993
Agosto . .	749	42	54	66	422	293	59	20	27	13	1,845
Settembre .	507	26	34	77	269	223	50	20	30	13	1,276
Ottobre. .	477	26	37	123	335	230	36	9	14	12	1,299
Novembre .	486	20	27	37	306	188	28	11	28	8	1,149
Dicembre .	471	20	27	97	342	161	46	12	19	8	1,204
	7946	386	400	979	4238	2911	518	111	317	116	18,023

Da queste cifre ben nettamente risulta, che il massimo numero degli entrati si riscontrò nei mesi di maggio, giugno e luglio, a cui tengono dietro l'agosto e l'aprile; e il minimo di entrati si ebbe in gennaio ed in febbraio, e resta adunque confermato quanto si verificò nel nostro manicomio, e quanto accertano tutti gli autori, che i grandi calori favoriscono lo sviluppo della pazzia.

I mesi più nocivi dopo gli estivi sono quelli di primavera, il maggio sopratutto, e questo devesi al gran numero di pellagrosi che s'ammalano

in quell'epoca, e ai maniaci intermittenti, che più facilmente recidivano allora. Metereologicamente ciò può spiegarsi per la temperatura, la cui elevazione maggiormente influisce, perchè segue una assai più bassa, od anche per le variazioni barometriche, caratteristiche di questa stagione.

CAPO IX.

Influenza delle condizioni topografiche sullo sviluppo dell'alienazione.

TABELLA DEI PAZZI SOMMINISTRATI DAI VARI MANDAMENTI DEL CIRCONDARIO PAVESE NEGLI ANNI 1863, 64, 65, 66, 67.

Mandamenti e Circondarii	Popolazione	Malattie		Totale
		Mania pellagrosa	Altre forme d'alienaz.	
Pavia città	30480	—	56	56
Corpi Santi	24338	5	17	22
Bereguardo	16223	3	17	20
Belgioioso	18375	11	36	47
Cava	12769	3	11	14
Corteolona	31794	25	55	80
Sannazzaro	9463	1	12	13
Vigevano	7763	—	3	3
Mortara	10373	—	3	3
Candia	9787	1	1	2
Gambolò	10898	2	7	9
Garlasco	15911	1	2	3
Gravellona	10924	—	8	8
Mede	14514	—	2	2
Pieve de Cairo	11272	1	3	4
Robbio	11308	—	5	5
S. Giorgio	8500	—	3	3
Sartirana	10967	1	4	5
Casatisma	10301	1	7	8
Broni	10174	—	7	7
Barbianello	6461	—	2	2
Stradella	12164	—	5	5
Voghera	18309	1	18	19
Montalto	6498	—	3	3
S. Giuletta	7441	—	4	4
Soriasco	6938	2	1	3
Montù Beccaria	7834	—	6	6
Cascina Gerola	7868	—	1	1
Godiasco	5012	—	—	—
Casteggio	10416	—	3	8
Bobbio	9391	—	8	3
Ottone	10563	—	1	1
Varzi	8668	—	1	1
Zavatarello	6214	—	—	—

Prendendo in considerazione le cifre dei paesi della vecchia provincia di Pavia, cifre sole attendibili, perchè degli alienati degli altri le accettazioni furono irregolarissime, si nota una prevalenza singolare nel numero degli alienati del paese di Corteolona, spiegabile abbastanza coll'aumento dei pellagrosi, pel predominio della coltivazione maidica. Infatti Corteolona, in grazia a 25 pellagrosi, malgrado abbia un numero di abitanti quasi eguale di Pavia, dà 24 alienati di più, cifra che corrisponde al numero dei suoi pellagrosi, senza di che essa offrirebbe 2 alienati per 1000 abitanti come Pavia.

I Corpi Santi di Pavia, malgrado stiano sulla stessa plaga, cominciano ad offrire un po' di pellagra.

Il numero debole di alienati dato dai Corpi Santi si potrebbe forse spiegare, perchè essi si rovesciano innanzi tempo nella città.

La pellagra si vede aumentare sensibilmente in rapporto diretto della lontananza dal centro, assai poca a Cava, pochissima nei Corpi Santi, si aumenta straordinariamente, come dicemmo, a Belgiojoso e Corteolona.

Ogni conclusione intorno ai paesi della Lomellina sarebbe ora infondata, perchè mandarono negli anni scorsi molti alienati nei manicomî di Alessandria e di Torino, e perchè il manicomio di Pavia non esiste che da pochi anni, ed anche quando venne istituito, per la ristrettezza dei locali, non poteva accogliere tutti gli alienati che si presentavano: tuttavia è sicuro che vi scarseggiano, in confronto degli altri paesi, i pellagrosi, e ciò pel più diffuso uso del riso e probabilmente anche per le migliori condizioni dei contratti colonici.

Dei paesi alpestri e sterili del Circondario di Bobbio, non si può dir altro che mandarono forme miste a cretinesimo, e proporzionalmente un maggior numero di paralitici.

Riguardo ai paesi dell'Oltrepò, è da notarsi la cifra forte di alienati offerti da Voghera in questi ultimi anni, in confronto degli altri paesi, e che ivi più che nella città di Pavia abbondano le manìe acute.

CAPO X.

Cause morali.

Già notammo come molti medici siano inclinati ad attribuire troppa importanza alle cause morali, trascurando quasi le cause di altra natura, e come questo preconcetto giudizio abbia spesso falsato l'indirizzo della psichiatria.

Noi siamo ben lontani dal voler negare ogni importanza alle cause morali, anzi ammettiamo come emozioni forti, improvvise, passioni violente possano al pari e più che un colpo vibrato alla testa o altri perturbamenti gravi dell'organismo, agire sugli organi dell'intelligenza, e produrre uno sconcerto nell'esercizio delle loro funzioni; e questi effetti saranno ancora più facilmente spiegati quando colla psicofisica moderna si voglia ammettere che il pensiero è anch'esso una forma del movimento della materia, imperocchè in tal caso le cause morali agirebbero a guisa di ogni altra causa fisica.

Ciò nondimeno se vorrassi istituire un'indagine più minuziosa ed accurata, si verrà a limitare di molto l'influenza di queste cause e si verrà a scoprire che non pochi casi di manìa loro attribuiti riconoscono invece delle cause fisiche o almeno il simultaneo concorso delle une e delle altre; di questo fatto ho potuto convincermi non poche volte, quando mi fu possibile raccogliere notizie non solo dai parenti, ma anche dai conoscenti, che meno sono interessati a nascondere il vero.

I casi nei quali avrebbero agito le cause morali si riducono a 10 soltanto, cioè:

Scrupoli religiosi	Maschi 1	Femmine 3
Dispiaceri domestici	» 1	» 3
Dispiaceri amorosi	» 1	» —
Perdita di sostanze	» 1	» —
	Maschi 4	Femmine 6

In altri 33 casi le cause morali influirono, ma solo come occasionali, avendo agito sopra individui predisposti dall'eredità o dal puerperio, o

dalla pellagra, ecc. Per altro debbo notare la circostanza che nel nostro manicomio sono accolti quasi esclusivamente gli alienati appartenenti alla classe povera, il che forse può spiegare il grande divario che corre tra la pochezza delle nostre cifre e le grandi proporzioni trovate da altri, comechè gli individui della classe povera offrano una sensibilità morale molto minore di quelli delle classi privilegiate.

Il seguente quadro renderà palese in qual modo fossero distribuite le cause morali negli individui ereditariamente predisposti:

Dispiaceri per amore	Maschi	2	Femmine	2
Spavento	»	4	»	2
Dispiaceri domestici	»	3	»	8
Emozione per schiaffi ricevuti in pubblico.	»	3	»	—
Spavento per tentato stupro . .	»	—	»	2
Dissesti finanziarii	»	3	»	1
Scrupoli religiosi	»	—	»	1
Studj eccessivi	»	1	»	-
Ambizioni deluse	»	1	»	—
	Maschi	17	Femmine	16

Queste cifre non permettono di concludere che le cause morali agiscano prevalentemente sull'uno o sull'altro dei due sessi, perchè la differenza incontrata è così leggiera che non merita se ne tenga calcolo.

Nella donna influirono di preferenza le svariate influenze dolorose che si compendiano nella denominazione di dispiaceri domestici, la paura, l'emozione di spavento e di vergogna per attentati al pudore. Negli uomini invece prevalgono le emozioni violenti, improvvise, per insulti ricevuti, le ambizioni deluse, l'eccesso di studio che non si riscontrò punto nelle donne.

Pochi sono gli impazziti per sola causa religiosa. Ciò può forse essere spiegato dal diminuito fervore e fanatismo religioso, dalla distruzione di molti pregiudizi, ed in parte anche dalla bontà del clero di questa Provincia, che è molto meno superstizioso ed intrigante che in altri paesi.

L'influenza religiosa ben spiccata non venne osservata che nei seguenti casi:

Bottigella, danni 23 di.... non ha alcun parente alienato, nè affetto da gravi nevrosi, è individuo robusto, ha cranio ben conformato, non presenta ora, nè sofferse per lo passato di alcuna malattia organica. Suo padre morendo lo lasciava erede di

tenue patrimonio, coll'ingiunzione di impiegarne gran parte in uffici religiosi. — Il giovane trascura di eseguire le disposizioni testamentarie, che lo avrebbero ridotto in miseria: resiste anche alle ammonizioni del prete che lo minaccia dell' ira celeste, e che alla confessione gli nega l'assoluzione; però la sua coscienza ne è profondamente turbata. Qualche tempo appresso vede in sogno il padre, che lo rimprovera dell'ordine trasgredito: egli si sveglia pieno di terrore, si leva all'istante e corre dal prete a narrargli il sogno avuto; questi traendo profitto dalle circostanze lo ammonisce essere il sogno una giusta ammonizione del cielo, l'unico mezzo per rimediare al mal fatto essere il soddisfare il suo debito verso la Chiesa. Il giovane versa tosto nelle mani del prete tutto il denaro di cui si trovava possessore, e s'accinge ad eseguire puntualmente gli ordini del testatore; ciò non ostante la sua mente da quel momento rimase profondamente turbata, pochi giorni appresso scoppia in delirio furioso.

Androni, contadino robusto, ben conformato, esente da ogni morbosa predisposizione ereditaria, già soldato, compiuta la ferma ritorna al focolare domestico e s'innamora di una compaesana e la sposa, ma due giorni prima delle nozze in una confessione viene avvertito del grave fallo, che egli aveva commesso nell'aver stretto negli anni della prima giovinezza relazioni intime con una donna; al momento resta taciturno, compie il matrimonio con poca allegria, poi viene preso da taciturnità, poca voglia al lavoro e finalmente scoppia in delirio, in cui si lagna di essere dannato, che aveva commesso un gran delitto, e che aveva bisogno di confessarsi con un vescovo; confessato infatti da un alto ecclesiastico si calma, ma dopo un mese diventa di nuovo furioso e tenta di suicidarsi.

In relazione alle cause morali non posso omettere di far osservare che, sebbene da poco tempo siasi attraversata un'epoca in cui le passioni furono gravemente commosse ed esaltate per gli sconvolgimenti politici, pure non mi sono incontrato in nessun esempio ben confermato di alienazione prodotta da questi sconvolgimenti. Tuttavia abbastanza frequenti furono i casi nei quali il delirio prodotto da altre cause prendeva forma dalle idee politiche dominanti. Nel nostro manicomio vi hanno tre Napoleonidi ed una certa Italia, che è moglie dell'imperatore d'Austria.

Dalle mie osservazioni, sebbene poco numerose, risulta molto evidentemente che le manìe da sola causa morale dànno guarigioni in proporzioni notevolmente maggiori delle altre forme. — Infatti dei 10 casi, che parrebbero impazziti per sola causa morale, 8 sono ora guariti, di cui nessuno ebbe a recidivare, 1 guarì ma recidivò poco dopo, 1 solo non offre più alcuna speranza di miglioramento.

Capo XI.

Influenza della conformazione del cranio.

La smania di volere da pochi fatti dedurre leggi generali fece che anche intorno all'importanza della conformazione del cranio si esagerasse in sensi opposti.

Non solo si volle far della cattiva conformazione del cranio un carattere speciale dell'alienazione ereditaria, ma molti pretesero ancora che le forme dell'alienazione, e le tendenze degli alienati potessero essere svelate dalla forma del cranio. Per altri all'incontro le deformazioni craniche non offrono alcun interesse.

Per tenermi sempre entro i limiti del vero, anche su questo argomento io non farò che esporre quanto risulta dalle cifre.

Ho già avvertito che la cattiva conformazione del cranio non può essere ritenuta un carattere speciale della pazzia ereditaria, essendosi riscontrati varî alienati con cranio mal conformato, che pure mancavano d'ogni predisposizione ereditaria, mentre all'opposto fu molto limitato il numero delle pazzie ereditarie associate ad anomalie della forma del cranio stesso.

Dalle mie osservazioni poi si potrebbe arguire che a produrre le deformazioni craniche influisca in special modo l'eredità delle malattie cerebrali, quali specialmente l'epilessia, l'alcoolismo, l'apoplessia (V. Tabella).

La forma del cranio sembra che non influisca gran fatto sullo sviluppo dell'una o dell'altra specie di alienazione, imperocchè anomalie le più diverse trovansi in tutte le varietà di pazzie, e nessuna di esse riscontrasi più frequente in questa piuttosto che in quell'altra specie; è da notarsi per altro come fra i monomaniaci, sebbene quasi tutti ereditarî, nessuno abbia avuto il cranio mal conformato.

Quanto al conoscere se più influisca l'influenza ereditaria diretta o la collaterale nel produrre l'alienazione, la tabella ci mostra prevalere la prima. Fra 39 alienati con cranio mal conformato si riscontrò due volte la consanguineità dei genitori, in 4 casi l'eredità era di padre e di madre, in 12 del solo padre, in 8 della madre, 4 non avevano alcuna eredità nè diretta nè collaterale.

È troppo scarso il numero di questi fatti per poter determinare se nel produrre le cattive conformazioni del cranio prevalga l'influenza paterna o la materna; dalle mie note risulterebbe esservi una leggiera prevalenza dal lato del padre.

Sarebbe argomento di grande importanza pratica l'indagare quale influenza esercitino le deformità in discorso sul decorso e sull'esito della pazzia. Si direbbe che la grave irregolarità nella forma del cranio dovesse opporre un ostacolo costante alla guarigione delle mentali malattie, eppure l'osservazione dimostra potersi conseguire guarigioni pronte e stabili anche di ammalati con forme di cranio le più anomali, e che la cattiva conformazione del cranio non influirebbe gran fatto sinistramente sull'esito dell'alienazione; infatti su 45 alienati con cranio mal conformato si ebbero 16 guariti, mentre su 165 alienati a cranio regolare ne guarirono 88. La proporzione dei guariti è evidentemente superiore pei secondi, ma la differenza non è così grande come a tutta prima si potrebbe supporre.

Le viziature craniche che rendono l'alienazione meno guaribile sono, come risulta dalla tabella, la microcefalia e l'ultrabrachicefalia.

TABELLA DELLE PRINCIPALI MALATTIE TRASMISSIBILI PER EREDITÀ,

Ingua

Cognome e specie dell'alienazione		Qualità della deformazione cranica	Pazzia nei parenti	Pellagra id.
Ver.	Manìa	Microcefalia	Padre	—
Foto.	»	Ultra-doligocefalia	Zia materna	—
Rag.	»	Microcefalia	Madre	—
Por.	»	Microcefalia	—	—
Panigh.	»	Ultra-brachicefalia e plagiocefalia	—	—
Intro.	melancolia	Plagiocefalia	—	Sorella
Madr.	epilessia	Plagiocefalia	—	—
Lun.	»	Ultra-brachicefalia	Nonna e 5 cugini	
Cent.	»	» doligocefalia	Madre	—
All.	»	» brachicefalia	Padre	—
Fra.	»	Microcefalia	Parenti sani	—
Cast.	manìa pellag.	»	Parenti sani	—
Ans.	»	Ultra-brachicefalia	—	Genitori e 3 fratelli
Pas.	»	» »	—	Padre
Quart.	»	» »	Madre	—
Pic.	»	» doligocefalia e microcefalia	Madre	—
Bonas.	»	» doligocefalia	Parenti sani	—
Anf.	demenza	Plagiocefalia	—	—
Rov.	»	Microcefalia	—	2 fratelli e sorella
Cavall.	»	Ultra-brachicefalia	Padre e cugini	—
Cov.	»	Microcefalia	Madre e nonna	—
Lant.	»	Ultra-brachicefalia	—	—
Bal.	»	»	Fratelli	—
Vi.	idiotismo	»	Padre	—
Tas.	»	»	—	—
Boz.	»	Plagiocefalia	Cugino	—
Poz.	»	Microcefalia	Madre	—
Vig.	»	»	Parenti sani	—
Dus.	»	Ultra-brachicefalia	—	—

RISCONTRATE NEI PARENTI DEGLI ALIENATI A CRANIO MAL CONFORMATO.

ribili.

Alcoolismo id.	Nevrosi gravi id.	Crimini id.	Varie id.
—	—	—	—
—	Padre epilettico, madre isterica	—	Genitori consanguinei
Padre	Nonna coreica	—	Padre e sorella semi-cretini
Padre e fratello	—	—	—
—	—	Zio ladro	Zio suicida, padre erpetico
—	—	—	Esposto
—	—	—	—
—	Fratello epilettico	—	Fratello tisico
—	—	—	Fratello cretino
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	Figlio ladro	Genitori consanguinei
—	—	—	—
—	—	—	—
—	Nonno epilettico	—	Fratello cardiopatico
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	Fratello epilettico	—	—
Padre	—	—	Fratello cretino
—	—	Madre libidinosa	—
—	Zia mat. epilettica	—	—
Zio paterno	Nonna mat. apople.	—	Padre erpetico
—	—	—	—
—	—	—	—
Fratelli	Padre apopletico	Sorella	—

Gua

Cognome e specie dell' alienazione		Qualità della deformazione cranica	Pazzia nei parenti	Pellagra id.
Com.	Manìa	Microcefalia	Zio materno	Madre
Luc.	»	Ultra-doligocefalia	Zia materna	—
Piet.	»	Plagiocefalia	Madre	—
Mess.	»	Ultra-brachicefalia	—	—
Rov.	»	» doligocefalia	Fratello	—
Lav.	»	Plagiocefalia	Sorella e nipoti	—
Zan.	»	»	Parenti sani	—
Dagr.	»	»	Zio paterno	—
Bern.	»	»	—	—
Fiocc.	»	»	Zio paterno	—
Mont.	»	Ultra-doligocefalia	Nonno	—
Stot.	»	»	Nonno	—
Bov.	»	» brachicefalia	Sorella	—
Sparp.	»	»	—	—
Var.	manìa pell.	Microcefalia, Plagiocefalia	—	—
Baz.	»	Plagiocefalia	Zio	Padre e fratello

riti.

Nevrosi id.	Alcoolismo id.	Crimini id.	Varie id.
Zia paterna isterica	—	—	Madre gozzo
—	—	Padre vizioso	—
—	—	—	Sorella tisica
—	Padre e zio	Zia paterna suicida	—
Madre isterica	—	Fratello	—
—	—	—	Padre erpetico
—	—	—	—
—	Padre	2 cugini ladri	—
Fratello idiota	—	—	Padre rachitico, fratello erpetico
Nipote idiota e rachitico	—	—	Fratello tisico
—	—	—	Padre bizzarro
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
Zio epilettico, sorella isterica	Padre	—	Madre erpetica
—	—	—	—

Capo XII.

Manie simpatiche.

Vi hanno delle manie, e nel nostro Manicomio raggiunsero una cifra ragguardevole (il 20 per 100 dei casi), il cui sviluppo e decorso evidentemente si collega con malattie apparentemente affatto estranee al sistema nervoso, come affezioni cutanee, malattie cardiache, polmonari, uterine.

La patogenesi di queste forme di alienazione è ancora oscura.

Alcune, cioè quelle che si sviluppano in seguito ad affezioni degli organi del respiro o della circolazione, potrebbero spiegarsi come un'alterazione della nutrizione delle cellule cerebrali causata o da disturbi meccanici di circolazione, o da imperfetta ossidazione del sangue. Evidentemente però questa spiegazione non può applicarsi che ad uno scarso numero di casi, avvegnachè si osservino spesso delle manie, causate da malattie cardiache o polmonari così lievi, da non potersi a loro accagionare gli accennati sconcerti cerebrali; molti psichiatri anche moderni come l'Aluison, il Dupuiz, il Lombroso, ammettono che le malattie mentali possono talvolta al pari di molte affezioni dei visceri essere la manifestazione di una diatesi. In tal caso la causa medesima, cioè il veleno circolante nel sangue, produrrebbe contemporaneamente o successivamente alterazioni di nutrizione sugli elementi di qualche viscere e sulle cellule cerebrali.

Le mie ricerche sull'eredità, le quali dimostrano che certe malattie, e precisamente quelle che molti ritengono diatesiche, come le malattie cutanee dette erpetiche, la tisi, sono frequentissime nei parenti degli alienati, appoggerebbero l'accennata opinione, che dai recenti studî clinici del Lombroso trova forse una nuova conferma.

Ma molti casi vi hanno, nei quali non si potrebbe ragionevolmente ammettere l'esistenza di una diatesi, mentre pure è evidente che lo sconcerto mentale è causato dalla malattia di qualche viscere.

Egli è per ciò che il Lombroso inclina ad ammettere, che la così detta psiche, abbia sede non solo nel cervello, ma in tutto il nostro corpo, per cui le malattie di un viscere potrebbero causare la mania come le malattie del cervello e indipendentemente da questo.

Per altro, volendo pure lasciare al cervello tutta la supremazia, che finora non gli venne contestata nel regno del pensiero, le psicopatie, che vengono in seguito a malattie viscerali, si potrebbero spiegare ammettendo che certi atti della mente sieno l'effetto di movimenti riflessi determinati dalle impressioni che per la via dei visceri sono trasmesse al cervello. È fatto di osservazione volgare che gli individui a cuore piccolo sono pusillanimi, che il dormire dal lato del cuore produce sogni spaventosi, che gli eunuchi non hanno generosità nè coraggio, e mancano del sentimento dell'amore.

Egli è evidente che essendo avvenuta un'alterazione nella struttura di qualche organo, questo senta diversamente che nello stato normale gli stimoli a lui proprî e le impressioni esterne, e le trasmetta per conseguenza alterate al cervello, ingenerando nel medesimo delle erronee rappresentazioni, le quali a norma delle circostanze assumono la forma di illusioni, di allucinazioni, o di vero delirio. Queste erronee rappresentazioni hanno luogo prevalentemente entro la sfera d'azione degli organi alterati, e infatti si osserva essere carattere quasi costante, le tendenze erotiche nelle manie uterine; la tendenza al suicidio, alla paura nelle manie cardiache; alla bulimia o sitofobia nelle manie gastriche; ma possono anche sortire da questi limiti, per la stessa ragione che spesso avvengono moti riflessi in provincie che sembrano avere nessun rapporto con quelle, da cui ebbe origine l'irritazione nervosa centripeta.

Ma più che spiegare la ragione intima del fenomeno, a me importa di far notare il grande interesse pratico, che offre la verifica di questa specie di malattie mentali.

E invero i risultati di questi studî sono interessanti, non solo perchè rischiarano l'eziologia di non poche alienazioni, ma sopratutto perchè aprirono un nuovo indirizzo alla terapia, che già diede veramente notevoli risultati. Infatti questa classe di alienati diede circa il 90 per 100 di guarigioni.

Io non posso fare una monografia completa delle singole specie, perchè mi allontanerei troppo dallo scopo prefissomi in questo lavoro, ma tuttavia parmi indispensabile fare un cenno di ciascuna di esse, onde porgere almeno qualche idea del loro modo di manifestarsi e decorrere e del diverso grado di importanza.

E ciò io farò specialmente col riferire i casi più interessanti che a

me fu dato osservare o che trovai sui registri del manicomio, o nelle opere clinico-psichiatriche del prof. Lombroso ([1]).

Capo XIII.

Malattie di cuore (Mania cardiaca).

Fra le malattie viscerali quelle del cuore sono fra le più importanti nell'eziologia dell'alienazione mentale.

È noto come anche su individui non alienati le affezioni cardiache esercitino una potente influenza nel morale, producendo d'ordinario una impressionabilità esagerata, melanconia, sogni spaventosi e non di rado tendenza al suicidio. Già questo fatto accenna ad un rapporto esistente tra le malattie di cuore e l'alienazione mentale, ma un'altra prova si ha nella frequenza straordinaria con cui queste malattie si trovano fra loro associate.

Molti alienisti infatti fermarono l'attenzione su tali frequenti complicazioni. Saucerotte trovava ogni 100 alienati 26 cardiaci, Esquirol su 170 melanconici morti ne trovava 16 per malattie di cuore, ed il Berti a Venezia trovava frequentissime le lesioni cardiache negli alienati, massime il restringimento della cavità ventricolare destra del cuore, e l'ingrossamento delle sue pareti, e 22 volte egli trovò pervio il forame ovale.

Su 60 alienati morti in questo manicomio si riscontrò all'autopsia:

15	volte	ipertrofia del cuore
3	»	atrofia
5	»	degenerazione adiposa
3	»	atrofia
1	»	infiammazione del miocardio
10	»	ateroma delle valvole
2	»	stenosi »

([1]) Casi di mania gastrica. — *Gazz. med. Prov. Ven.*, 1866.
Casi di mania tisica. — *Gazz. med. Prov. Ven.*, 1867.
Casi di mania erpetica. — *Riv. clin.*, 1866.
Casi di mania cardiaca. — *Riv. clin.*, 1867.
Sulla pellagra maniaca e sua cura. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*, 1868.

Sul totale di 210 alienati ben 40 volte si notarono segni positivi di affezione cardiaca; in 8 poi si potè stabilire che la mania era stata preceduta e causata dalla malattia di cuore.

Ecco alcuni di questi casi:

C. G., d'anni 17, di Robecco, contadino, entrato nel Manicomio il 15 luglio 1865 per demenza. — Il padre alquanto debole di mente fu matto per 5 mesi, la madre era sana, due cugini furono maniaci.

Da giovanetto mostrò grandissima intelligenza, apprese a leggere ed aiutava i suoi parenti con attività; all'improvviso, a 16 anni, dopo un assalto d'artrite susseguito da dolore alla regione del cuore e cardiopalmo, divenne neghittoso, taciturno. Diceva continuamente d'aver paura e che era dannato. Fu curato con salassi, sanguisughe e vescicanti, ma senza giovamento.

All'esame si rilevò un individuo piccolo, metri 1,52, abbastanza ben nutrito. Pelle fredda, di un color terrigno, poche traccie di barba al mento. La testa era alquanto mal conformata, ultra-brachicefala, muso prognato, il petto carenato. All'ascoltazione si rileva: rantoli crepitanti e sibilanti alla base del torace, specialmente a destra, soffio sistolico alla base del cuore che si diffonde alla 2ª costa destra, la punta del cuore spostata a sinistra. Ottusità cardiaca molto più estesa del normale, sì nel senso della lunghezza che della larghezza. Si fece diagnosi di ipertrofia del ventricolo destro e di stenosi aortica. L'intelligenza del paziente era molto indebolita, sforzato parlava con una certa chiarezza, ma lasciato a sè restava sempre taciturno e accasciato in un angolo. In questo stato rimase nel manicomio per un anno e mezzo. Nel gennajo 1867 fu preso da grande affanno di respiro e da diarrea e morì dopo 3 giorni.

Alla tavola anatomica riscontravasi estesa aderenza di antica data della pleura destra al torace. Polmoni molto infiltrati di siero. Cuore di un terzo più grande del normale per ipertrofia eccentrica del ventricolo destro, lo spessore delle cui pareti nella parte centrale è di centimetri 2 $^1/_2$. Orifizio dell'arteria polmonare ristretto in modo da dare passaggio appena ad una penna da scrivere, ciò per la completa unione delle valvole semilunari. Negli altri visceri nessuna alterazione molto rilevante.

In questo caso è evidente che la forma cerebrale fu consecutiva alla cardiaca, la quale fu con tutta probabilità causata dall'artrite sviluppatasi a 16 anni.

F. C., di Vienna, d'anni 68, già soldato, poi portiere al tribunale, ebbe un padre centenario e una madre che morì per grave dolore morale; da ragazzo sofferse febbri terzane, a 15 anni ebbe palpitazioni di cuore, che si aumentavano facendo le scale o sotto le emozioni.

Nel 1848 per timore di essere ucciso dai rivoluzionari, e nel 1855 per timore del colera, fu preso da mania suicida, tentò di strozzarsi per sottrarsi alla temuta morte; ambedue le volte a poco a poco calmavasi e ritornava alle funzioni di portiere del Tribunale.

Nel gennaio 1866 perdurava ancora tranquillo, quando alcuni compagni lo avvisano che gli sarà impossibile ottenere la pensione per certe modificazioni del regolamento, ed egli all'improvviso diventa tristo e taciturno e il 2 maggio comincia a gridare

che lo ammazzeranno, che lo faranno arrestare e condannare, e tenta gettarsi dalla finestra.

Condotto al manicomio il 26 marzo si presenta un individuo alto, abbastanza ben nutrito, con edema alle mani ed ai piedi, cranio ben conformato, faccia cianotica e petto carenato, ottusità cardiaca molto più estesa del normale, soffio diastolico prolungato alla base. — Il malato non può giacere in posizione orizzontale perchè in preda a grave dispnea, coll'aggravarsi della quale si aggravano anche le condizioni morali.

Dapprima viene amministrato l'oppio, ma esso eccitò le palpitazioni cardiache ed aggravò il morale. Si somministrò l'aconito, e allora si calmarono le palpitazioni, diminuì la dispnea, insieme si ottenne un miglioramento nel morale. In epoche successive varie volte ritornò la palpitazione, la dispnea ed insieme si riaccese il delirio, ed ogni volta coll'aconito si ottenne costante giovamento. Nel luglio 1866, non essendosi somministrato l'aconito, l'individuo s'aggravava e moriva.

All'autopsia si constatava ipertrofia straordinaria del cuore sinistro con ateromasia ed insufficienza delle valvole aortiche.

Negli esempi qui riferiti la diagnosi trovò conferma alla tavola anatomica, ma sono pure eloquenti i due casi seguenti, nei quali il rapporto dell'affezione cardiaca colla malattia mentale viene dimostrato e dal decorso clinico e dall'influenza specifica dei rimedî.

G. M., d'anni 30, maritata ad un oste di Redavalle, ebbe il padre ipocondriaco, la madre sana, una sorella che morì per tisi e che negli ultimi giorni di sua vita era quasi pazza per gelosia, e un fratello che soffre di malattia cardiaca.

Fino dalla giovinezza la G. M. fu di spirito turbolento, pronta all'ira, sicchè era origine di discordia in famiglia. — A 20 anni ammalò per malattia di cuore, da quell'epoca andò soggetta a cardiopalmo e a frequenti sogni spaventosi. Al 30° suo anno, 20 giorni dopo un parto, dietro un piccolo dispiacere per gelosia verso il marito scoppia in manìa furiosa, tenta uccidere il suo figlio, si avventa contro il marito. Condotta al manicomio il 20 ottobre 1866, si riscontra individuo robusto, ben nutrito di statura piuttosto alta, con cranio ben conformato ed in preda ad accessi furiosi spaventevoli; più volte tentò di suicidarsi. Per molto tempo non si fissò l'attenzione sull'affezione cardiaca e si amministrò la belladonna, il veratro e l'oppio, ma senza il minimo giovamento; poi dietro un diligente esame del petto essendosi fatto diagnosi di insufficienza mitrale con forte ipertrofia di cuore, si diede l'aconito e la digitale e si ottenne un prontissimo miglioramento. Dopo 20 giorni dacchè si era intrapresa questa cura l'ammalata era perfettamente guarita e dimissibile.

L... Giuditta, d'Arena Po, d'anni 44, figlia di genitori sani, condotta al manicomio il 13 aprile 1868. Non si potè mai sapere con precisione come abbiano avuto principio l'affezione cardiaca da cui era affetta, e l'alienazione.

Questa datava da 2 o 3 anni e si dubita abbia avuto principio dopo un aborto; quella era certo molto più antica.

All'esame si riscontrò individuo di media statura, del peso di chil. 50, ben nu-

trito, cranio ben conformato, pelle, massime nelle estremità, fredda (calore esplorato all'ascella 36 $^{3}/_{5}$), di colore terreo azzurrognolo, labbra veramente cianotiche, edema delle estremità inferiori, polso così debole che non è possibile sentire l'urto della radiale se non prestando la massima attenzione, la punta del cuore non si vede battere nè si può sentirla colla palpazione. — In nessun luogo dell'area cardiaca si rileva colla percussione la normale ottusità assoluta, solo in un punto lungo la linea parasternale in corrispondenza della 4ª cartilagine costale si ottiene una leggiera diminuzione di risonanza, coll'ascoltazione si sentono debolissimi ed oscuri i toni cardiaci; si fece diagnosi di atrofia di cuore. — La forma psichica era il tipo di melanconia apatica — Dapprima si limitò la cura ad una dieta lauta con vino, poi si amministrò il ferro e quindi l'arsenico, ma si ottenne poco o nessun giovamento. Nel maggio 1867 si volle sperimentare la cura elettrica. Si sottopose la paziente alla corrente di una macchina da induzione della quale si andò gradatamente aumentando l'intensità, e si applicava un polo alla regione cardiaca e l'altro alla nuca. L'utilità di questa cura si manifestò lentamente ma in modo evidentissimo. Dopo un mese la donna aveva totalmente cambiato d'aspetto, sortita dallo stato di profonda apatia, in cui fino allora era rimasta, attendeva ai lavori e rispondeva alle domande, ma il più notevole è che anche il cuore pareva diventato più robusto. L'impulso era divenuto percettibile alla vista ed al tatto, aumentò la frequenza delle pulsazioni sino a 75 al minuto ed anche i suoni erano molto più vibrati e distinti. Se non che questo stato di miglioramento non fu di lunga durata. Dopo circa un mese l'ammalata ricadde nel primiero stato di apatia ed insieme anche il cuore ritornò nello stato sopradescritto.

Per altre due volte col riprendere la cura elettrica si ottenne un temporario miglioramento, ma sempre nuova recidiva col cessare della cura, sicchè ormai non resta più alcuna speranza di ottenere una stabile guarigione.

La natura dell'affezione cardiaca a cui evidentemente sta legata la psicopatia dà ragione della poca efficacia dei mezzi curativi.

Da questi fatti si può concludere:

Che vi hanno alienazioni mentali, le quali sono precedute e causate da malattie di cuore, e migliorano col migliorare di queste.

Questa forma di alienazione è delle più facilmente guaribili temporariamente, ma sono altrettanto facili le recidive, nell'istesso modo che si ponno facilmente alleviare le affezioni cardiache, ma non mai guarire radicalmente.

CAPO XIV.

Malattie polmonari (Mania tisica).

In quasi tutti i trattati delle malattie mentali trovansi registrate osservazioni di pazzie scoppiate all'apparire o lungo il decorso delle tubercolosi, oppure di pazzie, che guarirono dando luogo poi a tubercolosi.

Dalle statistiche dei manicomî poi appare quanto sia frequente la complicazione della tisi e dell'alienazione. Così il Clouston avrebbe trovato sopra 463 maniaci 282 tisici, che è più della metà e precisamente nel rapporto di 51 per 100 dei maschi e 73 per 100 delle femmine. Calmeil fra i suoi alienati avrebbe trovato il 40 per 100 dei morti per tisi, Esquirol avrebbe trovato 62 tisici su 176 melanconici, e Chamber trovò 550 tisici su 2161 morti alienati.

La frequenza veramente straordinaria con cui la tisi si associa all'alienazione non può essere una accidentale coincidenza.

In questo manicomio la tubercolosi fu malattia relativamente assai rara, non essendosi riscontrata che 7 volte su 64 morti; in 3 soli di questi casi anzi la tubercolosi era stata causa della morte, negli altri 4 i tubercoli si rinvennero obsoleti; ma la si trovò frequentissima (più di 40 volte) fra i parenti degli alienati, e si ebbero dei casi evidentissimi nei quali l'alienazione scoppiò senza altra causa che l'insorgere o l'acutizzarsi della tubercolosi.

Tali sarebbero i casi seguenti:

Sparpaglioni, di Calvignano, maritata, con figli, piccola, magrissima, del peso di chil. 33, d'aspetto giallognolo, mammelle atrofiche, corsi soppressi, presentava la singolare anomalia della continuazione dell'apertura della fontanella anteriore. Regolare del resto nel cranio, rimarcavasi una lieve ottusità circoscritta all'alto del torace a sinistra a cui corrispondeva soffio tubario dolce, sensibile aumento del fremito della voce e rantoli crepitanti a piccole bolle circoscritti alla parte mediana della regione infraclavicolare e sopraspinale. Il globulimetro non rilevava punto anemia, le orine invece davano appena 1,005 con colorito del 2 Vogel. Essa ebbe a cadere in mania senza causa cognita, tentò gettarsi dalla finestra, inveiva poi contro il marito e restava malinconica, piagnucolosa; per nulla trovava a disperarsi, ripeteva continuamente le stesse frasi con tono monotono e triste.

Dopo la cura dei bagni di sale e dell'iodio esternamente e della carne cruda, cominciò a calmarsi ed alimentarsi di più, finchè al 2 maggio era perfettamente guarita dopo appena 5 mesi di cura. Essa pesava chil. 35, 200.

F. Maria, d'anni 25, maritata, dopo un parto cominciò nel 1861 ad esagerare stranamente nel lavoro, lamentandosi di non poter abbastanza lavorare, si calmò dopo un salasso, quando nel luglio 1865 dietro un alterco coi vicini cadde in manìa gridando di notte e cercando fuggire.

L'individuo era molto dimagrito, dell'altezza di 1,64, peso 42 chil., circonferenza del capo 51 centimetri, curva longitudinale 32, trasversa 29, diametro longitudinale 198, trasverso 134. La parte superiore del lato destro del torace si presenta avvallata, ed offre un'escursione inspiratoria molto minore che alla parte corrispondente dal lato sinistro — colla palpazione e coll'ascoltazione si rileva, alla regione sopraspinale ed infraclavicolare un aumento del fremito pettorale, e rinforzamento della voce, rantoli crepitanti a grandi e piccole bolle, e respirazione bronchiale (consonante) alla parte media della fossa infraclavicolare. Anche all' apice polmonare dal lato sinistro si notò lieve diminuzione di sonorità, respirazione indeterminata, rantoli sibilanti e crepitanti umidi. Nella paziente si rimarcò inoltre soppressione dei mestrui, appetito ben conservato; grida continuamente, si agita incomposta, si lagna di essere battuta, perseguitata dai vicini, parla del marito, ecc.

Dopo l'uso dei bagni salati e pennellature di jodio, comincia a calmarsi; il peso del corpo cresce fino a 48 chil. e viene dimessa perfettamente guarita, quattro mesi dopo l'entrata. Un anno dopo moriva a casa sua per tisi.

Comi Innocente, d'anni 37, venne recata il giorno 30 novembre al Manicomio per manìa acuta religiosa. Suo padre morì di colera, ebbe tendenza al suicidio, una sorella è tubercolosa.

Da ragazza sofferse una menengite, maritata con un uomo triste, sofferse profonde emozioni sopportate con più che cristiana dolcezza; partorì figliuoli rachitici e cretinosi, sofferse più volte nei quattro ultimi anni di bronchite e pare di pneumonite.

Ai 16 novembre ebbe pneumoraggia e forse pneumonite o pleurite, fu curata con ripetuti salassi; ridotta anemica, scoppiò in delirio; raccontava aver commesso oscenità di cui era incapace, vedeva ombre, diavoli, preti, che la perseguitavano di notte e di giorno, aveva un acume straordinario dei sensi, per cui avvertiva dei suoni lontanissimi, odori non percepibili da altri.

Recata al manicomio, si rilevò una straordinaria emaciazione del corpo che essendo alto 1,69 pesava appena chil. 42. Il polso era frequente, 90, ma floscio: il calore era alquanto maggiore del normale, la pelle era pallida e bianca come la neve, solo alla guancia destra oscurata da un cloasma gialliccio. Il cranio regolare, meno una certa rilevatezza in corrispondenza alla sutura frontale; quasi completa alopecia, pupilla regolare e ristretta, torace carenato abbassato e poco mobile a sinistra, grossi rantoli crepitanti a timbro metallico (cavernosi) in corrispondenza alla parte interna del 2° spazio intercostale; broncofonia, soffio tubario dolce all'apice destro, rantoli sibilanti e crepitanti in corrispondenza al lobo inferiore sinistro, nessun colpo di tosse di giorno, nessuno sputo sanguigno; delirio acuto, paura di essere condotta all'inferno, allucinazioni, e grande debolezza.

Somministrato l'aconito, il delirio scomparve rapidamente, non restando che una chiacchera insolita. Quindi i bagni di sale marino e iodio uniti a piccolissime dosi di arsenico ed a lauta alimentazione fecero crescere il peso del corpo dopo 8 giorni di

800 grammi, dopo 26, di 5 chili. Dopo 15 giorni dall'entrata non v'era più traccia alcuna del delirio, rivedeva i parenti con molta gioia, lavorava, s'era fatta più sana, più intelligente di prima.

Rezzani Luigia, di Porto-Morone, d'anni 31, soggetta a verminazione e ad erpeti nell'infanzia, aveva un fratello che sofferse nevralgie, madre e padre sani, sorella erpetica. Maritata, sofferse di febbri intermittenti, di pleuriti, e pare di bronchiti tubercolari; al 21 marzo in seguito ad una di queste affezioni polmonari scoppiò in manìa, fissava di essere gravida, si stizziva contro le pretese persecuzioni delle sue vicine che l'avevano veramente accusata di sterilità; d'un estremo dimagramento, pesava appena chil. 34,500. Portava alquanto di barba sul mento, capelli neri e folti, cranio regolare circonferenza 540, curva tras. 295 longit. 340, diam. longit. 205, trasverso 150. Notavasi soffio tubario dolce, ottusità rilevante alla percussione nella regione sottoclavicolare destra, non che rantoli crepitanti a fine bolle, circoscritti solo all'apice di questo lato, qualche raro colpo di tosse con sputi sanguigni. La cura consistette in aconito, iodio esternamente e per bagni, e bagni di cloruro di sodio, carne cruda e latte per alimento. Essa avverte subito la forte cefalea dell'aconito, ai primi di aprile 1865 il peso del corpo era già aumentato di chil. 5. Ai primi di maggio usciva perfettamente guarita ed aumentata di 10 chil.

Dalle riferite osservazioni si potrebbe dedurre:

1.° Che la mania da tisi non ha caratteri psichici, potendo essere religiosa, di persecuzione ambiziosa, ma pure si potrebbe far spiccare che in essa a differenza delle altre si conserva sempre la sensibilità affettiva e una delicata sensibilità ai rimedî.

2.° Il carattere saliente è il grande dimagramento e la straordinaria diminuzione di peso.

3.° Il decorso è rapido e favorevole, cedendo assai chiaramente all'uso dell'aconito, dell'jodio, del sal marino, carbonato calcare, olio di merluzzo, ecc., e della lauta alimentazione.

4.° La tubercolosi non migliora sempre col migliorare della mania, ma non è vero che essa peggiori alla guarigione di essa.

Capo XV.

Malattie dello stomaco (Mania gastrica).

Che anche i visceri addominali, specialmente lo stomaco, abbiano un'influenza sulla psiche e che talune affezioni dei medesimi possano cau-

sare l'alienazione, è credenza così antica e diffusa, che gli antichi crearono il nome di melanconia, che vuol dire affezioni di bile, ed ipocondriasi che accenna pure ad affezione viscerale. Esquirol nota come uno dei caratteri più comuni dell'affezione dei malinconici è una traslocazione del colon. — *È sopratutto nelle affezioni croniche degli organi addominali,* scrive Morel, *che si ha sovente l'occasione di constatare i rapporti che esistono fra le lesioni di questi organi e i disordini del pensiero.*

Io per dire il vero rinvenni 3 soli casi nei quali il rapporto tra la pazzia e le affezioni gastriche era evidente. Nel primo caso la disposizione alle malattie dello stomaco pareva ereditaria, perchè tutti i parenti della linea paterna e materna avevano sofferto gastrite ed erano morti per quella. In quest'individuo la pazzia era stata preceduta da grave malattia di stomaco, ed era scomparsa affatto allo scoppiare della mania. Negli altri due la mania era così intimamente associata coll'affezione gastrica, che allo sparire di questa, guarì anche la mania.

Saldanni Giovanni, di Sommo, d'anni 35, di professione contadino però benestante, individuo d'alta statura (1,76), robustissimo, del peso di chil. 64, con cranio ben conformato, e sani i visceri della respirazione e del circolo. I suoi genitori, uno zio paterno e due materni, morirono per gastrite. Un di lui fratello ed una sorella soffrono di catarro gastrico cronico.

Fino a 24 anni non sofferse alcuna malattia di considerazione, se si eccettui qualche disturbo gastrico passeggiero; fu sempre di carattere buono, affettuoso colla famiglia, rispettoso con tutti. A tale età ammalò per gastrite piuttosto grave, dopo la quale continuò ad avere dispepsia, per cui fuori del suo consueto non appettiva che cibi eccitanti. A 26 anni ebbe recidiva della gastrite; curato con sanguisughe e purganti ne guarì in breve, ma col ritornare in salute mostrò un profondo cambiamento di carattere, divenne taciturno, bisbetico, fuggiva la compagnia, stava per giorni interi chiuso nella sua camera, e dopo alcuni mesi dà veramente segni di sconcerto mentale, piange, chiede perdono al fratello di offese immaginarie, rifiuta talora gli alimenti.

Condotto al manicomio il 9 agosto 1863, venne curato colla tintura di noce vomica somministrata giornalmente alla dose di un grammo; dopo un mese presentava un miglioramento rilevante, e venne dimesso perfettamente guarito la metà dell'ottobre di quell'anno.

Rossi Giuseppa, di Tromello, contadina, d'anni 35, accolta nel manicomio il 7 maggio 1867. Il di lei padre morì per gastrite, la madre tuttora vivente, donna poco intelligente, ha una grossa verruca alla fronte e da molti anni va soggetta a catarro dello stomaco. Fu mestruata ai 17 anni e non patì disturbo di sorta fino ai 23; a quest'epoca ebbe sospensione dei mestrui, che ricomparvero poco appresso e tornarono a scomparire dopo alcuni mesi senza che alla paziente ne venisse alcun nocumento rile-

vante; a 26 anni cominciò ad avere digestioni difficili, gastralgie, rutti acidi, frequentemente vomito ed in pari tempo cambiò affatto carattere: mentre prima era attiva, allegra, loquace, ora trascurava le facende di casa, si abbandonava facilmente alla malinconia, al pianto. I disturbi gastrici andarono lentamente aggravandosi e il vomito divenne alla fine così ostinato che vomitava costantemente le sostanze liquide e di rado poteva digerire i cibi solidi; ebbe una volta vomito sanguigno.

Nell'aprile 1866 all'improvviso senza che alcun'altra causa fisica o morale avesse influito, scoppia in mania furiosa, si avventa contro la madre, tenta gettarsi dalla finestra, grida di essere avvelenata.

All'esame apparve individuo di media statura, del peso di chil. 32, aveva aspetto cachettico, colore della faccia pallido, terreo, cranio ben conformato, sani gli organi del respiro e della circolazione. Stomaco enormemente dilatato in modo che formava una sporgenza globosa alla regione epigastrica, la quale era dolentissima alla pressione, lingua coperta d'un intonaco bianco, salivazione abbondante, rutti continui, vomito ogni qual volta prendesse qualche alimento, massime se liquido. Si prescrissero cibi asciutti e si amministrò la polvere di carbone vegetale. Dopo poche dosi il vomito si fece meno ostinato, e in pari tempo la paziente diventò molto più tranquilla, e cominciò ad appetire i cibi, si continuò quindi a dare il carbone alternato colla tintura di ignazia amara; il miglioramento progredì a gran passi, e all'8 giugno era guarita e sortì dal manicomio avendo aumentato di peso più di 6 chil.

Gaudenzio Angela, di Pavia, di professione cucitrice, d'anni 30, maritata con 6 figli. Il padre suo vivente e sano, la madre ed uno zio materno morirono per gastrite.

Fin dalla giovinezza ella cominciò a soffrire disturbi di stomaco, che curò sempre con sanguisughe e purganti, ma non ne guarì mai perfettamente. Dopo l'ultimo parto, che avvenne nel gennajo 1867, forse perchè ella volle sostenere l'allattamento del figlio questi disturbi andarono sempre più aggravandosi; tutti i giorni dopo i pasti era presa da forti dolori di stomaco, rutti, spesso vomito, e però ella sapendo che col mangiare stava male, si asteneva dal prendere nutrimenti solidi sicchè venne ridotta ad uno stato di sfinimento assai grave. Nel dicembre 1867 cominciò a dar segni di sconcerto mentale, nessuna cosa era per lei sufficientemente pulita, lavava più e più volte i piatti di cui doveva servirsi, ogni sera voleva si cambiassero le biancherie del letto e stava ore intere esitante prima di coricarsi, dicendo che non si era fatta sufficiente pulizia.

Condotta al manicomio nel gennaio 1868, si riscontrò individuo alto metri 1,60, mal nutrito, del peso chil. 38, con cranio ben conformato, della circonferenza di 530 millimetri, curva long. 330, trasversale 330, diam. long. 202, trasverso 152, fronte alta 60 millimetri, lunga 130. Urina del peso di 1015, del 2 Vogel, sensibilità tattile normale, sensibilità affettiva alquanto esagerata; quanto ai visceri presentava sani gli organi della respirazione e circolazione, e offriva tutti i sintomi di un catarro cronico dello stomaco. Anche in questo caso si fece la cura colla polvere di carbone vegetale alternato colla tintura di noce vomica e si ottennero effetti non meno pronti e felici che negli altri due casi già descritti. Dopo 2 mesi venne dimessa dallo stabilimento perfettamente guarita.

Capo XVI.

Malattie cutanee (Mania erpetica).

Se ed in qual modo certe croniche dermatosi entrino in rapporto colle alienazioni mentali, è questione che tiensi in istretto legame colle dottrine sull'erpetismo, dottrine che fra i moderni dermatologi sono ancora assai vivamente controverse.

Coloro che sostengono che molte malattie cutanee e viscerali ed anche l'alienazione siano sostenute da un'affezione speciale degli umori, che dicono erpetismo o diatesi erpetica, appoggiano la loro opinione alle seguenti considerazioni: 1.° Accade molte volte che una grave malattia, per es., bronchiale o di altro viscere, guarisca o migliori rapidamente dopo la comparsa di qualche forma cutanea; per converso insorgono ed aggravansi non poche malattie interne all'improvviso scomparire di cronici esantemi. 2.° I soli rimedî esterni riescono molte volte inefficaci a vincere malattie erpetiche; taluni farmaci invece usati internamente producono rapida guarigione non solo degli esantemi erpetici, ma ben anco di molte affezioni concomitanti dei visceri, e però devesi ammettere un nesso causale tra queste e quelli.

Coloro invece, i quali negano l'esistenza di questo *quid* circolante nel sangue, e che sostengono che le malattie cutanee, eccettuate le sifilitiche, sieno sempre affezioni locali, e quasi sempre parassitarie, obbiettano ai primi che la lunga durata di certe dermatosi e le facili loro recidive si spiegano colla grande tendenza, che hanno i nostri organi a riammalare quando una volta furono colpiti da malattia, e che infine le così dette ripercussioni non sono se non accidentali complicazioni. Essi pertanto le curano esclusivamente coi mezzi esterni, ritenendo affatto privo di fondamento il timore che la loro soppressione possa dar luogo a malattie importanti di organi interni. Tali asserzioni a vero dire alcune volte vengono confermate dalla pratica, laonde io pure seguiva quest'ultima opinione; più tardi nuovi fatti osservati specialmente nella clinica psichiatrica mi convinsero dell'esistenza di un principio che si localizza di preferenza alla cute, producendo le così dette eruzioni erpetiche, ma che può del pari localizzarsi in altri visceri causando malattie svariatissime, tra le quali spesse volte l'alienazione.

Già un argomento di molta importanza che dimostra il rapporto patologico tra certe affezioni cutanee e l'alienazione, sta nella grande frequenza con cui io riscontrai tali affezioni nei parenti degli alienati e nei pazzi medesimi. Su 210 alienati rinvenni 22 volte delle croniche dermatosi nei parenti dei medesimi, 19 volte su parenti di individui che guarirono, 3 volte in parenti di alienati incurabili.

Recentemente il prof. Lombroso osservò che gli alienati, massime inguaribili, presentano spessissimo delle macchie pigmentarie cutanee, cioè dei cloasmi e delle efelidi. Avendo egli rimarcato come queste pigmentazioni in alcuni alienati fossero apparse coll'aggravarsi della malattia, mentre qualche volta erano scomparse colla guarigione della pazzia, e che in molti casi queste macchie trovansi associate ad altre forme cutanee, come eczemi, erpeti, pitiriasi, ecc., si convinse che quelle coincidenze non erano fortuite, ma una manifestazione della diatesi erpetica. Certo è che quell'alternarsi delle alterazioni cutanee cogli sconcerti della mente dimostrano l'esistenza di un rapporto misterioso tra il cervello e la cute. Per provare direttamente tale rapporto valse poi finalmente l'avere riscontrato 10 casi di alienazione preceduti e accompagnati da gravi affezioni erpetiche.

Eccone alcuni:

Momzati Luigi, danni 45 fattore di professione, entrato nel manicomio ai primi di maggio 1864. Lo zio paterno era stato matto e le sorelle erano state pure affette da alienazione, il padre aveva sofferto più volte di erpete. Quest'uomo aveva avuto qualche leggiero dissesto finanziario, ma non tale da giustificare la malinconia.

Da ragazzino aveva sofferto di vermi e da adulto di eczemi di cui portava tuttora traccia allo scroto; negli ultimi tempi questo scomparve e diede luogo ad una uretrite acuta, la quale pure cessava improvvisamente; dallo scomparire di questa poteva datarsi il principio dell'accesso melanconico. Fissava di essere un uomo perduto così per la salute come per gli averi, che ormai non avrebbe potuto acquistare la stima degli altri, che avrebbe dovuto mendicare il pane, ecc. Venne tosto curato collo zolfo alternato coll'arsenico e colla canape sativa, e dopo pochi giorni l'individuo cominciò a migliorare, e verso la metà di giugno era perfettamente guarito.

B. C., d'anni 37, aveva sofferto un erpete tonsurante al capo pel quale restò calvo e aveva tuttora un'eczema allo scroto. La sua alienazione consisteva in un timore di commettere atti che potessero essere incriminati. Dopo l'uso di parecchi rimedi, dell'oppio, dell'haschisch, dell'acido arsenioso, che tutti riuscirono infruttuosi, essendosi portata maggior attenzione alla complicazione erpetica, si addivenne all'uso interno dello zolfo ad un grammo al giorno, poi della grafite a due grammi giornalmente, e

dopo 2 mesi circa di questa cura usciva dallo stabilimento perfettamente guarito dell'erpete allo scroto e della malinconia.

N..., d'anni 30, è individuo emorroidario, poco ben nutrito, conta un padre stupido ed erpetico, ed una madre imbecille, divenne melanconico, a quanto riferiscono i parenti, pel dispiacere delle sevizie patite da una sorella malamente maritata. Nel manicomio, ove era entrato il 15 luglio 1865, stava intere giornate immobile e bisognava scuoterlo per indurlo a mangiare. Dopo 15 giorni dalla sua entrata si notò lo sviluppo di un patereccio e nel tempo stesso di grossi e numerosi foruncoli attorno al collo; allora parve migliorasse, ma essendosi i foruncoli diseccati ritornava la lipemania. Le fregagioni esterne col tartaro stibiato e l'urticazione, promossero un'eruzione artificiale non giovarono per nulla alla malinconia. Lo zolfo dato internamente ad un grammo ed il solfuro di potassio usato esternamente richiamarono l'eruzione furuncolare del collo, e contemporaneamente produssero un notevole miglioramento nella tristezza lipemaniaca. Tre mesi di cura coi detti rimedi, cui s'aggiunse una piccola dose d'oppio, lo risanarono perfettamente, nè più è recidivato.

La A... nubile, d'anni 24, abbastanza ben nutrita, veniva ricoverata nel 14 agosto 1865, per mania cronica istintiva. Aveva avuta una sorella affetta da eczema alle mani, che dopo un parto diede in eccessi maniaci. Il padre, l'avo ed un'altra sorella vennero affetti pure da giovani, da una malattia cutanea. Poco dopo i 14 anni cominciava a dar segni di pazzia. Nel suo ventunesimo anno si rimarcò la comparsa dell'eczema simile a quello da cui erano affetti i suoi congiunti. Da principio nel manicomio fu tentata inutilmente la cura diretta sul sistema nervoso, poi essendosi avvertita la complicazione cutanea, che fu presa per la scabbia, si adoperarono le frizioni d'acido fenico, il petrolio, l'unguento solforoso e tutto senza frutto, laonde si intraprese la cura coi fiori di zolfo, indi coll'acido arsenioso, colla tuja, con qualche cucchiaio d'acqua di Tabiano. Per dir breve dopo 3 mesi di cura fu avvertito qualche miglioramento morale, e ai 10 marzo 1866 usciva dallo stabilimento perfettamente guarita.

Capo XVII.

Puerperio (Mania puerperale).

Lo stato puerperale viene ammesso da tutti gli alienisti come una delle cause più frequenti di alienazioni, e colla denominazione generica di mania puerperale voglionsi indicare non solo le alienazioni che hanno luogo durante il puerperio, cioè dal parto fino a che gli organi della generazione abbiano riprese le loro funzioni normali, ma eziandio quelle che si sviluppano durante la gravidanza e fino a che dura l'allattamento.

Anche allorchè le cose succedono nel modo normale, si osserva quasi costantemente in queste epoche critiche della vita della donna una pro-

fonda modificazione nell'intelligenza, nel carattere, nei sentimenti e nel gusto della medesima, sicchè non è maraviglia se in talune circostanze abbia luogo anche lo sviluppo della pazzia.

I casi di questo genere osservati nel manicomio furono 14. Due di queste divennero alienate tra il 5° ed il 7° mese della gravidanza, 9 entro i primi 30 giorni dopo il parto, le altre 3 impazzirono nel periodo di tempo fra il 2° ed il 5° mese dell'allattamento.

Il più delle volte anche lo sviluppo della mania puerperale si collega con una morbosa predisposizione ereditaria, e qualche altra causa fisica o morale. Infatti dei 14 casi da noi osservati, 10 ebbero qualche parente prossimo colpito da alienazione. In 4 casi lo scoppio fu determinato da cause morali, in 1 esisteva pellagra e quindi lo stesso puerperio non fu che causa determinante, in 2 casi si trattava di donne che avevano sofferto di affezioni uterine e di isterismi, e che nel partorire avevano avuto profuse metrorragie, e quindi trovavansi dopo il parto in istato di grave anemia; in un'altra finalmente, nella quale lo scoppio della mania ebbe luogo 5 giorni dopo il parto, influiva anche un'affezione cardiaca che esisteva da anni, perocchè non si ottenne la guarigione se non quando si curò la malattia di cuore; in soli 5 casi la mania puerperale si manifestò su donne primipare, una delle quali era gravida illegittimamente.

La forma dell'alienazione non presenta caratteri differenti da quelli che si osservano nei casi ordinari, solo si notò alquanto più frequentemente la complicazione di idee erotiche.

Rispetto alla guaribilità, al contrario di quanto venne osservato dagli autori, secondo le poche nostre osservazioni, la mania puerperale presenterebbe un pronostico meno favorevole che nelle forme comuni, imperocchè di 14 casi si ebbero solo 5 guarigioni.

Capo XVIII.

Malattie dell'utero e suoi annessi.

Che le affezioni degli organi genitali abbiano una grande influenza sulla eziologia delle malattie mentali, è cosa fin troppo nota, e tutti sanno le terribili malinconie che seguono alle spermatorree, e le manie a cui si espongono le donne per la cessazione dei mestrui e per l'epoca critica;

come pure le manie così dette degli impuberi per arresto di sviluppo degli organi genitali. Quanto all'influenza degli organi genitali diretta, non venne riscontrata che nelle donne, in cui la forma della mania evidentemente assume l'impronta delle anomalie genitali.

Ecco alcune di queste osservazioni:

Fossati Rosa, di Pioltello, contadina, d'anni 47, affatto esente di predisposizione ereditaria, sì dal lato degli ascendenti che dai collaterali. Trasportata dal manicomio di Milano al nostro il 24 febbraio 1864. Nel 1860 cominciò a dar segni di pazzia, girando per la campagna, gesticolando, parlando continuamente da sola, spesso investiva i passanti con contumelie e tentò più volte strozzare il bambino di una vicina. Allorchè venne condotta a questo manicomio, apparve individuo di media statura, di abito denutrito, del peso di 40 chil., presentava un color pagliarino della faccia. Cranio ben conformato, diametro fronto-occip. 172 mill., bitemp 149; orecchie impiantate ad angolo ottuso, piccolo gozzo, presentava oltre a ciò abbondante leucorrea e prolasso dell'utero, tendeva a masturbarsi, e faceva vezzi agli uomini, passava di frequente notte insonni e cantando. Parlava continuamente della sua bellezza e come avesse bisogno di *lustrarsi la vista* coi bei giovinotti, s'arrabbiava se le si diceva che era vecchia ed asseriva d'avere 18 anni, ecc. Ogni tentativo di cura fu infruttuoso. Morì dopo 2 anni che trovavasi nel manicomio.

Alla sezione si riscontrò cisti voluminosa dell'ovaja sinistra, un cancro all'utero.

Montanari, di Villanterio, d'anni 50, ha un fratello pazzo. Essa divenne pazza dopo il 2° parto, cioè all'età di 34 anni e venne mandata alla Senavra di Milano da dove nel febbraio 1865 fu trasportata in questo manicomio. — Si riscontrò individuo di media statura, molto emaciata, del peso di 36 chil., con cranio alquanto microcefalo, diametro fronto-occip. 160, bitemp. 149, denti affatto mancanti; del resto non si rilevò alcuna anomalia notevole dei visceri. La forma psichica era di un'incompleta demenza con fortissime tendenze ninfomaniache, per cui si metteva nuda, mandava baci e sorrisi agli uomini, si masturbava e una volta preso un crocifisso se lo mise nella vulva dicendo: metto Dio in paradiso. — Durò in questo stato fino al gennaio 1867, dalla quale epoca andò rapidamente deperendo senza cause ben note, divenne marasmatica a guisa di uno scheletro, e morì nel marzo 1867.

All'autopsia di rimarchevole si riscontrò un forte edema polmonare, che si poteva ritenere causa della morte, varie cisti nelle ovaie e un polipo mucoso pedunculato della grossezza di una noce impiantata sul fondo dell'utero che incominciava a protrudere dalla bocca.

Capo XIX.

Influenze delle professioni sullo sviluppo dell'alienazione mentale.

Le differenze, che per avventura si riscontrano riguardo alla prevalenza della pazzia nell'una o nell'altra professione, hanno sì poche pratiche applicazioni, che io credetti affatto superfluo l'intrattenermi a lungo su tale argomento; mi limito pertanto ad esporne in una tabella il risultato.

		Uomini	Donne	Totale
Contadini	N.	91	102	193
Sarti — Cucitrici — Ricamatrici	»	7	22	29
Servi	»	11	11	22
Calzolaj	»	11	—	11
Falegnami	»	8	—	8
Tessitori	»	4	—	4
Possidenti	»	4	7	11
Studenti	»	4	—	4
Mendicanti	»	4	—	4
Pellattieri	»	2	—	2
Cuochi	»	2	—	2
Esercenti altri mestieri diversi	»	30	10	40
	Totale	178	152	330

La grande prevalenza dei contadini trova spiegazioni più che sufficienti:

1.° Nelle condizioni speciali del nostro manicomio, nel quale non vengono ammessi che gli ammalati indigenti.

2.° Perchè in proporzione delle altre classi i contadini sono più numerosi e fino ad un certo punto se non vanno incontro a parecchie cause morali e fisiche, come l'ambizione, la crapula, la sifilide, sottostanno però ad alcune cause gravissime, come la insolazione, la miseria, la cattiva alimentazione e la pellagra.

Infatti fra noi i contadini somministrarono tutto il contingente delle manie pellagrose, ed eziandio le manie miste a cretinismo si osservarono prevalentemente fra i contadini.

I pochi casi di alcoolismo e di paralisi progressiva si ebbero tutti fra gli artigiani dimoranti in città e specialmente fra i calzolai, il che può spiegarsi per gli abusi della vita a cui facilmente si abbandona questa classe di operai, e per la posizione continua a capo chino all'innanzi che favorisce la stasi venosa al cervello.

Capo XX.

Influenza dell'età.

Tabella dell'età degli alienati accolti nel manicomio pavese negli anni 1863-64-65-66-67.

		Uomini	Donne	Totale
Dai 10 ai 20.	N.	16	12	28
» 20 » 30.	»	35	37	72
» 30 » 40.	»	52	56	108
» 40 » 50.	»	38	33	71
» 50 » 60.	»	16	17	33
» 60 » 70.	»	12	14	26
» 70 » 80.	»	1	3	4

Da questa tabella appare come la maggior parte delle alienazioni si notano fra i 30 e i 40 anni, la quale è bensì l'età dei grandi dispiaceri che possono esporre l'uomo alle malattie mentali, ma è pure l'età nella quale sono più frequenti anche le affezioni viscerali comuni che, come vedemmo, hanno la parte più importante nella patogenesi della pazzia.

I periodi dai 20 ai 30 anni e quelli dai 40 ai 50 diedero pressochè un'eguale proporzione di alienati; un numero molto minore se n'ebbe dai 50 ai 60, dai 10 ai 20 e dopo i 60.

In quasi tutti i casi dai 60 agli 80 anni la causa fu appunto la sola età senile, e sono probabilmente l'espressione della trasformazione retrograda dei visceri e in ispecie del cervello.

Riguardo all'influenza dell'età sulla forma dell'alienazione, è di importanza grandissima una specie affatto particolare di *pellagra* maniaca, descritta da Lombroso col nome di *mania pellagrosa con arresto di sviluppo*, caratterizzata appunto da un arresto di sviluppo di tutto il corpo e sopratutto degli organi genitali, con precocità e permanenza delle facoltà intellettuali.

Per dare una precisa idea di questa forma riferirò due dei casi osservati in questo manicomio.

Beretta Luigia, di Albuzzano, d'anni 23, contadina, entrò nella Clinica psichiatrica il giorno 11 luglio 1864 per manìa pellagrosa. La nonna morì pellagrosa alla Senavra, la sua madre divenne isterica dopo un parto, il fratello e il padre suo sono bevitori, due sorelle perfettamente sane.

La statura dell'infelice non sorpassa un metro e quaranta, il peso di 32 chilogr., il capello biondissimo, gli occhi grigi, la pelle delicata, con lieve desquammazione sul dorso delle mani, i denti sani, mancano i peli al pudendo, le mammelle atrofiche come in una bambina di 10 anni, mancano affatto i mestrui. Nel manicomio, i primi tre mesi non manifestò che una singolare paura all'avvicinarsi di qualunque persona (maschile in ispecie) ed una rigidità singolare, per cui si sarebbe detta una tetanica. Stava aggranchita agli angoli delle pareti, in piedi immobile, si doveva sforzare per il cibo, forzarla per metterla a letto e vestirsi, e tuttavia a rari intervalli rilevavamo che tutte queste bizzarrie non provenivano da lesioni dell' intelletto. Ogni tratto diceva sotto voce, e quasi temendo che qualcuno l'ascoltasse, io non posso a meno di fare così, e so bene che non è giusto. Alla vista delle sorelle rompeva l'abituale mutismo per dare dei consigli d'una singolare precocità. Dopo tre mesi, in seguito all'uso dei bagni di solfuro di potassio alternati con bagni di sale e coll'uso del ferro e sale internamente, migliorò alquanto nella nutrizione. I mestrui vennero scarsissimi ma vennero, la rigidità muscolare s'allentò. Al quarto mese il miglioramento era così grande che si poteva impiegarla come infermiera, e d'allora in poi si notò in lei un'intelligenza superiore alla sua età, alle sue condizioni domestiche. Al quinto mese il peso era aumentato di 8 chilogr., le mammelle erano alquanto più sviluppate, i mestrui regolari, e venne dimessa guarita e tale perdura tuttora.

Varesi Maria, di Montù Beccaria, d'anni 22, ci venne recata per mania pellagrosa il giorno 26 ottobre 1864.

Essa conta fra i suoi parenti un padre bevitore, una madre semicretina e pellagrosa ed affetta da eczema, due zie epilettiche. Essa sarebbe impazzita sei mesi sono in seguito al forte spavento incussole per stupro tentato e non compito sopra di lei. I parenti raccontano che tardi mestruata a 20 anni, appunto al primo comparire dei mestrui sofferse lo spavento, e subito le si soppressero e comparve l'eritema pellagroso e insieme la manìa.

Si dubitò dell'esattezza di questo racconto, perchè l'esame fisico fece sospettare che la pubertà non si fosse mai sviluppata completamente.

Di statura mediocre, metri 1,36, mammelle atrofiche, qualche pelo sul pudendo, barba sul mento, eritema pellagroso sul dorso dei piedi e delle mani, ha un cranio quasi microcefalo, 50 cent. di circonferenza, 30 la curva longitudinale, 31 la curva trasversa, 10 la larghezza della fronte, 4 l'altezza. Il diametro longitudinale da 178 mil. il trasverso 136. L'indice cefalico adunque 76, che è alquanto doligocefalo sulla media ordinaria delle donne di questi paesi. La fisonomia arieggia quella di un fratello che è sano di mente. Pupilla mobile, e le orine 1016 poco acide con molta uro-glaucina.

L'affettività era ben conservata, anzi alquanto esagerata, l' intelligenza alquanto

più torpida. Accusa di essere battuta, ripete continuamente che vuole andar fuori, colle stesse intuonature di voci, colle stesse gesticolazioni, a tutti i momenti presenta anch'essa una grande rigidità muscolare, ed una inettitudine ai movimenti coordinati, per cui resta seminuda nel giorno, semivestita nel letto se altri non la soccorrono. Eppure ogni tratto anch'essa dà fuori in epigrammi superiori alla media intelligenza della sua classe. Ogni tanto è presa da diarrea. Colla lauta alimentazione, coi bagni di sale e col sale alternato collo zolfo per uso interno e qualche pillola di joduro ferroso, essa migliorava nella nutrizione in sette od otto mesi e qualche poco nell'intelligenza, ma continuava nei suoi gesti ed atteggiamenti abituali almeno due volte al giorno. Nei primi di luglio 1865 (dieci mesi dopo) si avvertì la completa guarigione in un colloquio che essa tenne col fratello. Venne ammonita che se anche invitata da noi non avesse ripetuto quei suoi gesti abituali sarebbe inviata a casa, ed essa seppe dominarsi, ci fece un minuzioso racconto di tutte le passate sue sofferenze e mostrò non solo di aver ricuperata la ragione e di possederne una superiore alla media normale. Le mestruazioni erano ritornate benchè non molto abbondanti, le orine presentavano il peso specifico di 1020 a 1022 con poco uro-glaucina. Il peso del corpo era salito a chil. 47,70.

In appoggio a questi casi ed a 4 altri osservati nella sua clinica il Lombroso conchiude:

1.° Esistere delle manie pellagrose ereditarie in ispecie, con arresto di sviluppo, con pubertà incompleta.

2.° Spesso queste non escludono però un'intelligenza ben sviluppata, anzi precoce, che manifestasi tale o durante o dopo l'affezione in corso.

3.° Essere queste affezioni curabili con mezzi assai semplici, cloruro di sodio, zolfo, ferro ed acido arsenioso.

Conclusioni.

1.° L'influenza ereditaria è l'elemento eziologico più importante dell'alienazione mentale ed io la riscontrai nella proporzione dell'85 per 100 dei casi.

2.° Sopratutto è importante l'eredità delle malattie cerebrali e nervose in genere, che da me venne notata 78 volte su 100 casi; ma notevole è pure l'influenza ereditaria di altre malattie, in apparenza affatto estranee al sistema nervoso, come la tisi, l'erpete, le affezioni cardiache, la rachitide, il cretinismo, il gozzo, riscontrate nella proporzione del 7 per 100.

3.° L'importanza prognostica dell'influenza dell'eredità emerge solo dall'esame delle diverse specie di eredità. — È d'ordinario argomento

per fausta prognosi l'eredità delle malattie affatto somatiche e massime dell'erpetismo; è al contrario argomento per una prognosi più riservata l'eredità maniaca e delle malattie cerebrali e nervose in genere, senza che però l'eredità anche diretta di tali malattie escluda la guaribilità.

4.° Fra i diversi gruppi morbosi, che ereditariamente influiscono a produrre l'alienazione, più frequente è l'alienazione mentale, seguono in linea successiva, la pellagra, la tisi, l'alcoolismo, la tendenza ai crimini, l'apoplessia, l' isterismo, le affezioni erpetiche, il cretinismo, l'epilessia, le malattie di cuore, le meningiti ed encefaliti. Studiando poi l'eredità dei guariti e degli inguaribili, si vede nei parenti di questi prevalere assai più l'apoplessia, la pellagra, la tendenza ai delitti, l'epilessia; in quelli invece hanno grande prevalenza la tisi, le affezioni erpetiche, le malattie di cuore, la rachitide.

5.° Non si ha alcun carattere fisico o morale che si possa considerare quale segno distintivo assoluto della mania ereditaria, sono tuttavia più proprie della medesima la cattiva conformazione del cranio, l'anormale impianto delle orecchie, l'arresto di sviluppo della persona e le anomalie degli organi genitali.

Riguardo ai caratteri morali, non si può dire altro che la monomania, la demenza e la paralisi progressiva sono più frequentemente ereditarie.

6.° Sullo sviluppo e decorso dell'alienazione mentale influirono alquanto più sinistramente in genere l'eredità diretta e doppia, ed in special modo l'eredità materna.

7.° La tendenza ai delitti è spesse volte, come la pazzia, la manifestazione di una morbosa predisposizione ereditaria, e amendue ponno sostituirsi a vicenda nello stesso individuo e coll'eredità trasformarsi l'una nell'altra. Devesi pertanto sempre tener calcolo di questo rapporto, e nelle indagini medico-legali, e nella ricerca delle cause della pazzia.

8.° Fra le cause dirette dell'alienazione, l'alimentazione ha fra noi una parte importante e si riferiscono a questa causa la pellagra, la mania marasmatica, l'alcoolismo, il cretinismo.

9.° Il maggior numero delle ammissioni degli alienati si riscontra nei mesi più caldi, e quindi l'elevazione della temperatura è causa predisponente delle alienazioni.

10.° La cattiva conformazione del cranio non è un carattere spe-

ciale dell'alienazione ereditaria, solo la si verifica alquanto più frequentemente fra gli alienati ereditarî e massime in quelli che hanno un'eredità diretta e di malattie cerebrali, come apoplessia, epilessia, alcoolismo, ecc.

11.° La forma del cranio non ha alcun rapporto collo sviluppo dell'una o dell'altra specie di alienazione o colle differenti forme di delirio. È notevole però che nessuno dei nostri monomaniaci, pure spesso ereditarî, abbia avuto il cranio mal conformato.

12.° La cattiva conformazione del cranio non è un ostacolo costante alla guarigione, però gli alienati che hanno il cranio mal conformato offrono un numero di guariti minore degli altri. Le viziature craniche, che rendono meno probabile la guarigione dell'alienazione sono la microcefalia e l'ultrabrachicefalia.

13.° Le cause morali hanno d'ordinario un' importanza affatto secondaria. In questo manicomio non si verificarono che 10 casi di alienazione da sola causa morale, in altri 33 casi la pazzia scoppiò in seguito a cause morali, ma si trattava di individui predisposti dall'eredità e da qualche altra causa fisica.

14.° Vi hanno delle manie, e sono fra le più frequenti, il cui sviluppo e decorso dipende da malattie apparentemente affatto estranee al sistema nervoso. Tali manie secondo l'affezione da cui dipendono si ponno denominare *manie cardiache, manie erpetiche, gastriche;* loro carattere generale più importante è di avere una grande sensibilità pei rimedi che hanno un'azione speciale sulle malattie che le produce. Sono perciò le forme più guaribili.

15.° La mania cardiaca suole più frequentemente assumere la forma di melanconia con tendenza al suicidio e ai sogni spaventosi; migliora o guarisce prontamente coi rimedi, che hanno un'azione elettiva sul cuore, e specialmente colla digitale, coll'aconito e coll'arsenico, ma recidiva anche facilmente.

16.° La mania tisica ha per carattere, oltre ai segni stetoscopici, di insorgere tutto ad un tratto all'esordire, o all'acutizzarsi della tubercolosi, d'essere accompagnata da grande dimagramento, e da straordinaria diminuzione del peso del corpo; non ha caratteri speciali psichici, potendo essere religiosa, di persecuzione, ambiziosa; in essa però a differenza delle altre forme pare si conservi sempre la sensibilità affettiva. Ha decorso rapido e favorevole, cedendo assai facilmente all'uso dell'aconito, del sal

marino, carbonato calcare, olio di merluzzo — la tubercolosi non migliora sempre col migliorare della mania, ma non peggiora neanche colla guarigione di essa.

17.° Anche la mania gastrica si manifesta il più delle volte con tendenza alla melanconia. In questa forma più che in altre è frequente il pervertimento dell' istinto della nutrizione, cioè la tendenza a mangiare sostanze strane, schifose, la sitofobia e la bulimia, e il mutismo. Guarisce facilmente coi rimedi, che hanno un'azione collettiva sullo stomaco, come ignazia, noce vomica, carbone, bismuto, ecc.

18.° Vi hanno casi di vere manie erpetiche, provate non solo per l'apparire in seguito alla scomparsa di un esantema, e per la complicazione della mania con qualche affezione erpetica, ma per l'eredità di parenti erpetici, per la guarigione avvenuta solo sotto rimedi propri di malattie erpetiche, zolfo, grafite, acido arsenioso, e contemporaneamente allo sparire della forma cutanea.

19.° Vi hanno eziandio delle manie, che evidentemente prendono l' impronta da anomalie dell'utero, e delle ovaje; loro carattere speciale è la tendenza a delirio erotico, alla ninfomania e l'essere per lo più inguaribili.

20.° La gravidanza ed il puerperio sono causa frequente di pazzia nelle donne. Il più delle volte lo sviluppo della mania puerperale si collega con una morbosa predisposizione ereditaria; spesso le si associa qualche altra causa fisica, come anemia, pellagra, malattie cardiache, uterine, ecc. Secondo l'osservazione degli autori questa forma di alienazione sarebbe delle più guaribili; i casi che si ebbero in questo manicomio, invece, furono quasi tutti insanabili.

21.° Fra noi i contadini somministrano la grande maggioranza degli alienati, e ciò devesi al fatto che essi devono sottostare in modo speciale ad alcune cause fisiche gravissime, come la insolazione, la miseria, la cattiva alimentazione, la pellagra. Delle altre professioni l'unica, che emerga pel numero degli alienati, è quella del calzolajo.

22.° L'età, nella quale si nota la maggior parte delle alienazioni, è dai 30 ai 40 anni; segue appresso il periodo dai 20 ai 30 e quello dai 50 ai 60; quindi succede l'età superiore ai 60 anni, e da ultimo l'età infantile, che pure non è esente dalla pazzia.

23.° Nell'età dai 15 ai 25 anni vi ha una forma particolare di

pellagra maniaca descritta dal Lombroso col nome di « *mania pellagrosa, con arresto di sviluppo* », caratterizzata da un arresto di sviluppo di tutto il corpo e massime dei genitali, con precocità delle facoltà intellettuali e curabile con mezzi assai semplici, cloruro di sodio, zolfo, ferro ed acido arsenioso.

III.

SULLA STRUTTURA E SULLO SVILUPPO DEGLI PSAMMOMI

(Tavola XLIII)

(Rendiconti R. Istituto Lombardo 1869) *

Col nome di psammoma (da *Psammos* sabbia) viene designata quella specie di tumori, carattere distintivo dei quali è di contenere grande quantità di concrezioni calcaree, analoghe a quelle che si trovano frequenti volte anche normalmente nei plessi coroidei, nella dura madre e nelle granulazioni del Pacchioni.

Virchow, che descrivendo dettagliatamente questi tumori, pel primo loro applicò la denominazione di psammomi, sulla genesi dei medesimi si limita a dire, che sono d'ordinario il prodotto di un processo irritativo, ma non scioglie la questione sul modo di sviluppo delle concrezioni calcaree (*Die krankhaften Geschwülste,* Vol. II, pag. 106).

Molti altri anatomo-patologi, come Harless, Meyer, Robin, Haeckel, emisero su tale argomento opinioni diverse, che io mi asterrò dal riferire, perchè un'esatta esposizione e un apprezzamento delle medesime trovasi già nel lavoro di Bizzozero: *Di un nuovo modo di formazione delle concrezioni calcaree nella cavità del cranio (Archivio delle malattie nervose, 1865),* e dirò solo che in base appunto alle osservazioni degli accennati anatomo-patologi, e specialmente a quelle di Bizzozero, fosse generalmente ammesso: che le concrezioni calcaree abbiano un'origine diversa a seconda della diversa costituzione chimica e morfologica dei tessuti nei quali hanno sede.

Se non che Cornil e Ranvier, nella recente loro opera di istologia patologica *(Manuel d'Histologie Pathologique — Première partie,* pag. 133) espongono sullo sviluppo e struttura dello psammoma opinioni affatto nuove.

* Pubblicato sul « Morgagni », 1869.

Essi descrivono questi tumori sotto il nome di *sarcômes angiolitiques*, perchè, secondo le loro osservazioni, i globi a strati concentrici, che ne formano il carattere speciale, si svilupperebbero costantemente dai vasi nel seguente modo: « Le tonache dei vasi, di cui sono copiosamente forniti questi tumori, sono formate da cellule simili a quelle che formano la massa intera del tumore stesso *(cellule appiattite, sottilissime, di forma irregolare, di dimensioni colossali)*, le quali, essendo debolmente fra loro riunite si lasciano con tutta facilità respingere dal sangue, formando dei bottoni cavi comunicanti col lume del vaso. Questi piccoli bottoni col crescere si fanno peduncolati, e gli elementi cellulari appiattiti e sovrapposti in strati concentrici sulle pareti dei bottoni, si incrostano di sali calcari. Allorchè i bottoni calcarizzati non hanno perduto i rapporti coi vasi da cui emanano, il loro peduncolo e una parte del vaso sono spesso incrostati di sali calcari, ed offrono un aspetto omogeneo e vitreo; ma quando il peduncolo fu lacerato artificialmente per la preparazione, o pel progresso del tumore, può passare inavvertito, e la piccola massa rotonda del bottone rassomiglia allora ad un globo epidermico ».

Avendo io avuta l'opportunità di studiare, colla direzione del professore Bizzozero, due di tali neoformazioni ricche di concrezioni calcaree, mi credo in dovere di riferire i risultati delle mie osservazioni: 1° perchè chiariscono il modo di sviluppo delle concrezioni calcaree; 2° perchè dimostrano come gli psammomi abbiano talvolta una struttura più complicata, di quello che siasi supposto finora.

L'uno dei tumori fu riscontrato all'autopsia di una donna morta per pellagra nell' Ospedale di Verona, e mi venne dato dal prof. Lombroso.

Il tumoretto, della grandezza e forma di una nocciuola, ha una superficie liscia splendente, di color grigio rossastro, e aderisce con larga base alla dura madre. Spaccandolo si riscontra assai duro, scrosciante, rivestito da una guaina molto stipata, la quale massime verso la base gli aderisce con grandissima tenacità, ed appare evidentemente una continuazione della dura madre. All'esame microscopico della guaina, eseguito mediante dilacerazioni e fine sezioni, negli strati superficiali non si riscontrano che fasci di tessuto connettivo fra loro intrecciati, pochi vasi sanguigni, ed alcune fibre elastiche; negli strati più profondi, insieme a questi elementi, si notano pure molte concrezioni calcaree analoghe a quelle che appresso verrò descrivendo.

Il tessuto proprio della neoformazione risulta per la massima parte costituito da fasci di tessuto connettivo; di questi fasci alcuni veggonsi in stato normale, altri, ed in maggior numero, appaiono in vario modo alterati; molti cioè offrono un aspetto *omogeneo* e *vitreo* come il tessuto connettivo sclerosato, altri contengono piccolissime granulazioni calcaree, sparse, o radunate in gruppi più o meno compatti; in altri queste granulazioni si sono fuse formando dei corpi di forme le più svariate, come masse piriformi, lunghi bastoncini cilindrici, o fatti a gozzi e stringimenti, corpi foggiati a clava, a punta, ecc., ecc. Lo strato di connettivo, che avvolge tali masse calcaree ora è normale, ora offre pure un aspetto omogeneo e vitreo. Si nota poi che alcuni fasci connettivi presentano lungo il loro decorso tutti i varî stati sopra accennati e le diverse loro gradazioni.

Insieme alle descritte concrezioni calcaree, se ne notano altre moltissime di forma sferica ed ovale, del diametro di 15 a 35 μ splendenti, o liscie, o costituite da strati concentrici, rivestite da connettivo stipato, pure disposto a strati concentrici.

Tali corpi stratificati per la massima parte direbbersi liberi, ma probabilmente vennero resi tali colla dilacerazione, perchè molti di essi hanno attaccato a modo di coda un fascio di tessuto connettivo, molti sono riuniti in gruppi da un comune strato di tessuto; oltre a ciò si osservano molti fasci di tessuto connettivo, tanto normali che sclerizzati o calcarizzati, ai lati dei quali stanno aderenti a guisa di bottoni con o senza peduncolo, uno o più dei globi stratificati a diverso periodo di sviluppo, ed in tal caso spesso si può scorgere distintamente, che gli strati più esterni del fascio connettivo divergono per formare il peduncolo, e il rivestimento stratificato delle concrezioni calcaree (fig. 1, *a, b*).

Mediante l'acido acetico si rendono palesi i nuclei dei fasci normali, non che quelli dei fasci con incipiente sclerosi e calcarizzazione; coll'imbibizione in carmino poi si fanno spiccare non solo questi, ma ben anche quelli dell'involucro dei globi calcari, e si riesce a dimostrarne alcuni anche nei fasci, che già raggiunsero un grado inoltrato delle accennate alterazioni.

Gli elementi ora descritti formano, come dissi, la massima parte del tumore, ma nella parte centrale del medesimo, insieme ad essi si riscontrano molte cellule analoghe a quelle descritte da Cornil e Ranvier, cioè

cellule assai grandi, di forma irregolare, di una sottigliezza estrema, sicchè colla massima facilità si ripiegano sopra sè stesse (fig. 2, *b, c, d*). Nei punti, ove più abbondano tali cellule, si osservano molti corpi stratificati, i quali diversificano notevolmente dai descritti, sia perchè offrono più marcati e più larghi i singoli strati, hanno nuclei ben palesi e regolarmente disposti su ciascuno degli strati medesimi, e si presentano in genere in uno stadio meno inoltrato di calcarizzazione, e molti anzi mancano affatto di corpo calcareo; sia perchè nessuno di essi si trova in rapporto di continuità coi fasci connettivi, sicchè è probabile che abbiano un'origine diversa dagli altri.

I vasi sanguigni si rinvennero oltremodo scarsi tanto nel corpo del tumore, quanto alla sua inserzione nella dura madre, nè offersero alcuna alterazione degna di nota.

Riassumendo, il tumore risultò costituito: da fasci connettivi normali, o calcarizzati, o in stato di sclerosi, da globi stratificati sviluppantisi direttamente dai fasci connettivi, da altri globi stratificati, non aventi coi fasci apparentemente alcun rapporto diretto, da grandi cellule lamellari e da pochissimi vasi sanguigni.

La precisa disposizione dei varî elementi non potè essere studiata in tutto lo spessore del neoplasma, perchè l'estrema sua durezza rese impossibile il farne delle larghe sezioni; però da alcune sezioni fatte alla periferia del neoplasma medesimo, interessanti un quarto circa del suo diametro, si potè chiaramente rilevare, che nello strato più esterno non esisteva che tessuto connettivo perfettamente normale, e che più all' interno cominciavano ad apparire alcuni dei globi stratificati rotondi od ovali, e qualche fascio connettivo calcarizzato, e sì quelli che questi andavano rapidamente aumentando negli strati più interni. I pochi vasi sanguigni apparvero affatto irregolarmente distribuiti.

Il secondo tumore venne trovato all'autopsia di un adulto morto nell'ospedale di Pavia; era adagiato sull'etmoide, e stava innicchiato fra i lobi anteriori del cervello. La sostanza cerebrale colla quale stava a contatto era rammollita e quasi spappolata, ed all'esame microscopico vi si rinvenne degenerazione adiposa della guaina linfatica e tonaca muscolare dei vasi, ma nessuna alterazione notevole negli elementi nervosi.

Il tumore della grossezza e forma di un grosso uovo di gallina, è rivestito da una sottile guaina, che gli aderisce tenacissimamente, talchè

non si può distaccarnela che a piccoli brani, e non senza strappare dei piccoli pezzi del tumore stesso; levata la guaina, la superficie di esso tumore non si presenta liscia e uniforme, ma offre un aspetto finamente granulare, con granuli del diametro medio di $^1|_3$ di mill. Spaccandolo si riscontra di consistenza carnosa, punto scrosciante, e la superficie del taglio è liscia, di color bianco gialliccio, qua e là screziata da striscie di color più giallo (per degenerazione adiposa).

Onde determinare la natura della neoformazione incominciai dal fare fine dilacerazioni di piccoli frammenti tolti in varî punti, sì del tumore medesimo, che della sua guaina.

La guaina appare costituita da un finissimo tessuto fibrillare, da molte cellule rotonde del diametro di 8 a 10 μ aventi due o più sottili, talora lunghissimi prolungamenti, e da alcune altre cellule, che presentano una forma fusata o stellata, dalle quali partono pure dei prolungamenti.

Il tessuto proprio del neoplasma offre all'esame microscopico i seguenti elementi:

1.° Molte cellule rotonde della grandezza di 15 a 20 μ, con un nucleo ovale situato d'ordinario alla periferia della cellula (fig. 2 *a*).

2.° Una quantità enorme di grandi cellule (fig. 2 *b, c, d*) simili a quelle descritte nell'osservazione antecedente, ma che in questa studiai meglio perchè costituivano la base della neoformazione, appiattite, sottilissime a guisa di fine laminette, i cui contorni per l'estrema sottigliezza sembrano quasi sfumati, di forma irregolarmente ovale o quadrangolare o fusata, della larghezza media di 45 μ e lunghezza media di 100 μ; molte delle più grandi misuravano perfino 200 μ in lunghezza, e ve ne erano della lunghezza di soli 30 μ. Per l'estrema loro sottigliezza tali cellule si ripiegano con la massima facilità sopra sè stesse, sicchè nel campo del microscopio si presentano sotto svariatissime apparenze; nei varî casi che si possono vedere di fronte offrono un nucleo centrale ovale od arrotondato, pure appiattito, della grandezza di 8 a 12 μ, ed allorchè si presentano di profilo, appaiono come lunghe e sottili fibre con un ingrossamento nella parte media dato dal nucleo.

3.° Un numero pure grandissimo di globi rotondi ed ovali formati da strati concentrici, con nuclei ovali regolarmente disposti lungo le linee che segnano la divisione a strati. Tali globi sono di differente diametro

a norma del numero degli strati di cui si compongono, i più semplici con due o tre nuclei offrono un diametro di 25 a 30 μ, e mano mano nei più complicati il diametro aumenta ad $^1/_{10}$ di mill. Oltre a questi globi se ne riscontrano altri che si potrebbero dire composti, perchè risultano dall'agglomeramento di 2 o più per mezzo di comuni strati (fig. 3).

Fra i descritti globi stratificati se ne riscontrano alcuni, i quali o al loro centro, o in un punto periferico, presentano delle concrezioni calcaree fornite delle loro qualità caratteristiche, di essere cioè molto rifrangenti alla luce, di sciogliersi coll'acido solforico e cloridrico, dando luogo allo sviluppo di molte bolle di gaz (acido carbonico e del carbonato calcare), e col primo di questi acidi, alla formazione dei cristalli aghiformi di solfato di calce.

4.° Si riscontrano infine molti vasi sanguigni di diversa grossezza, generalmente capillari, ma molto dilatati, i quali sono d' ordinario rivestiti strettamente da fasci di cellule lamellari ; talvolta però sono per qualche tratto denudati, ed allora appare distinta una sottilissima tunica loro propria fornita di nuclei allungati.

Già mediante le dilacerazioni si può rilevare che la disposizione dei descritti elementi è diversa secondo i differenti punti del tumore. Nei preparati tolti da punti periferici si vedono prevalere di molto i corpi stratificati; nei punti centrali invece scarseggiano i globi stratificati, e sovrabbondano le grandi cellule lamellari libere o riunite in fasci: all' incontro le concrezioni calcaree mancano quasi affatto nei corpi stratificati della periferia, e sono frequenti in quelli che si trovano all'interno.

Stabilita la natura degli elementi, restava a determinare i rapporti, ed a chiarire il loro modo di sviluppo. Pertanto ottenuto l' indurimento di alcuni pezzi del tumore mediante l' immersione, prima nel liquido di Müller, poi nell' alcool, praticai delle finissime sezioni verticali: ed ecco quanto risultò dallo studio di esse.

La guaina (fig. 4 *a*) offre la tessitura di un tessuto connettivo fibrillare tenuissimo, fra le cui maglie si trovano sparse le piccole cellule rotonde od ovali o stellate, che ho descritte, i cui prolungamenti si intrecciano irregolarmente fra loro e colle fibre connettive. Tali cellule si fanno assai copiose verso l' interna superficie della guaina, dove quasi esse sole formano un sottile strato di tessuto, il quale prende parte alla formazione delle trabecole dei lobuli periferici del tumore. I vasi sanguigni

decorrono nella guaina in direzione orizzontale, e mandano ad intervalli piuttosto regolari delle diramazioni che si dirigono verticalmente nell' interno.

Fra gli elementi della guaina e quelli del tessuto proprio del neoplasma non havvi un ben marcato confine, ma si rivela che le cellule rotonde o fusate o stellate (cellule connettive), che stanno negli strati più interni di quella si fanno larghe ed appiattite, sicchè gradatamente vanno assumendo la forma delle grandi cellule lamellari proprie del tumore. Questo si presenta costituito da grandi alveoli (fig. 4 *a*) limitati da trabecole (fig. 4 *b*) incomplete, che a prima giunta si direbbero formate da un semplice tessuto connettivo fibrillare, ma con un' osservazione più attenta, e massime coll'aiuto delle imbibizioni in carmino ed ematoxilina, si riesce a dimostrare, che alcuni constano infatti di tessuto connettivo, ma la maggior parte sono formate da cellule lamellari riunite in fasci stipati, dai quali partono talvolta dei fasci secondarî, che vanno a dividere i grandi alveoli in più scompartimenti.

Nella parte corticale del tumore gli alveoli sono di forma rotonda od ovale abbastanza regolare, del diametro di 2|10 a 6|10 di mill., e sono completamente occupati da corpi stratificati, dei quali i più vicini alle trabecole stanno aderenti ad esse, e si sviluppano anzi dagli strati più esterni delle cellule lamellari di cui le trabecole medesime sono formate; verso l'interno invece gli alveoli sono più grandi, meno regolari, d'ordinario assai lunghi ed a confini meno determinati, contengono un numero assai minore di corpi stratificati, ed abbondano invece di cellule lamellari, le quali appajono disposti in strati paralleli alla superficie delle trabecole.

Merita un'attenzione speciale il modo, con cui si videro distribuiti i vasi sanguigni.

I vasi decorrenti nella guaina in direzione orizzontale mandano, come dissi, delle diramazioni che si dirigono verso l'interno; queste entrano e decorrono costantemente nei sepimenti secondarî degli alveoli (fig. 3 *d*). I rapporti tra i vasi sanguigni ed il tessuto da cui sono circondati è così intimo, che quasi si direbbe che il sangue scorra entro canali scavati tra i fasci cellulari; però mediante il pennellamento di alcune delicatissime sezioni, liberando i vasi dall'enorme quantità di cellule che li riveste, si rende evidente una sottile tunica loro propria, la quale si rende ancora

più palese colle imbibizioni; è da notarsi per altro, che in nessun vaso, eccettuati quelli della guaina, si potè dimostrare l'esistenza dell'avventizia linfatica.

La descrizione ch'io feci di questo secondo tumore può far sorgere il dubbio a qual classe di neoformazioni esso appartenga; e invero, se per la natura degli elementi che lo compongono questo tumore deve esser posto tra i *sarcomi*, pure si deve riconoscere in esso una grande somiglianza col cancro, e per la regolare distribuzione dei vasi e per gli alveoli che ne risultano. D'altra parte esso differisce dai sarcomi per molti caratteri, e specialmente per la presenza dei globi a strati concentrici e delle concrezioni calcaree. Di modo che, se la classificazione dei tumori già non fosse troppo complicata, si potrebbe anche farne una sotto specie, chiamandolo *sarcoma a globi connettivi*.

Se si considera per altro, che le concrezioni calcaree erano in via di formazione, e che tutti i globi stratificati in progresso di tempo si sarebbero strasformati in altrettanti globi calcari, si scorge, che più appropriata è la denominazione di *psammoma* che si riferisce appunto alla nota in esso più caratteristica, cioè la presenza di enorme quantità di *globi* calcari. — A doppia ragione, anche il primo tumore non può essere designato altrimenti che collo stesso nome di *psammoma*.

Quanto alla genesi dei globi a strati concentrici, queste mie osservazioni dimostrano, che essi possono svilupparsi o dai fasci connettivi direttamente, e constano allora da un agglomero di fibre e cellule connettive simili alle normali; oppure dalle grandi cellule lamellari mediante una concentrica stratificazione delle cellule medesime.

Al primo modo di formazione appartengono i globi che nella prima osservazione notai trovarsi in quantità grandissima insieme ai fasci connettivi. Nella descrizione di quel tumore feci notare infatti, che i fasci connettivi non solo davano luogo alle grosse concrezioni calcaree a forma di bastoncini, di aghi, di clave, ecc., ma che dai medesimi fasci traevano pure origine i globi rotondi od ovali, e notai inoltre, che questi globi oltre all' essere forniti di nuclei ovali simili a quelli dei fasci connettivi, erano quasi costantemente in rapporto di continuità coi medesimi fasci.

Al secondo modo di formazione dei globi si riferiscono i globi, che trovai nel primo tumore nei punti ove abbondavano le cellule lamellari, e che non avevano alcun diretto rapporto coi fasci connettivi, e tutti indistintamente i globi del secondo tumore.

Solo in quest'ultimo però ho potuto seguire le loro fasi di sviluppo, perchè in esso le cellule lamellari, o i globi dalle medesime formati, costituivano quasi l'intera massa del neoplasma. — Che quest' altra forma di globi risultasse da una concentrica agglomerazione di grandi cellule lamellari era dimostrato: prima di tutto dalla ben marcata divisione degli strati forniti tutti di un nucleo, e dalla perfetta somiglianza che i singoli strati e i nuclei corrispondenti offrivano colle cellule lamellari viste di profilo; in secondo luogo dal fatto che si potè talvolta osservare, massime comprimendo alquanto il coproggetti, che alcune delle grandi cellule per una parte soltanto stavano avvolte ai globi, di modo che parevano quasi in procinto di staccarsene.

Riguardo a questo secondo modo di formazione dei globi devo notare inoltre: che le cellule rotonde a nucleo eccentrico, da me descritte, pare che d'ordinario servissero come centro di formazione dei globi medesimi; e infatti i corpi stratificati più semplici, quelli cioè a due soli nuclei, si vedevano molte volte evidentemente costituiti da una di quelle cellule rotonde, abbracciata da una cellula lamellare; ed anche nelle forme più complesse spesso si poteva ancora distinguere nel centro una delle medesime cellule rotonde.

La deposizione dei sali calcari, poi, nella prima forma di globi, pare cominciasse fin dal primo formarsi dei globi, perchè tutti indistintamente anche i più semplici o di recente formazione, erano forniti di una concrezione calcarea; nella seconda forma, invece, la concrezione calcarea era una formazione affatto secondaria, che aveva luogo nei globi già formati e più vecchi.

Egli è pertanto evidente che i risultati delle osservazioni di Cornil e Ranvier sono affatto discordi da quelli di Bizzozero e dai miei. Per quanto io, messo in avviso dalle idee annunciate dai due istologi francesi, abbia moltiplicato le ricerche, non potei mai constatare in nessuno dei due tumori da me studiati, alcun rapporto diretto fra le pareti dei vasi ed i globi stratificati; dimostrai invece che i vasi erano forniti di una tunica loro propria, la quale non aveva che rapporti di contatto cogli elementi nei neoplasmi. Questo solo vale a dimostrare che la denominazione di *sarcômes angiolithiques* da Cornil e Ranvier adoperata, non può applicarsi in modo generale alla specie di tumori che Virchow designa col nome di psammomi, perchè quella denominazione farebbe cre-

dere costante un fatto, che sarebbe per lo meno assai raro. — Anzi io voglio esprimere in proposito anche un mio dubbio. — Lo stadio molto inoltrato di calcarizzazione dei tumori osservati da Cornil e Ranvier, non avrebbe per avventura fatto sì che gli elementi si trovassero così alterati da riescire impossibile riconoscerne la natura, e quindi sia nato l'errore di credere vasi i fasci connettivi? — La grande somiglianza che presentavano molti dei fasci connettivi del primo tumore (fig. 1) coi vasi, quali vengono descritti e disegnati dai suddetti autori, darebbe fondamento a tale supposizione [1].

Io aveva già redatta la presente nota, allorchè venne pubblicato il lavoro di Robin: *Recherches anatomiques sur l'épithélioma des séreuses* (*Journal de l'anatomie et de la physiologie*, pag. 239, 1869). Con tale lavoro l'istologo di Parigi si propone di confermare e svolgere l'opinione da lui già da anni sostenuta, che i tumori descritti da Lebert col nome di *tumori fibroblastici* o *sarcomatosi della dura madre*, da Cruveilhier col nome di *fibrofiti della dura madre*, e più tardi da Virchow con quello di *psammomi*, non sono che una varietà di epiteliomi, vale a dire, che gli elementi essenziali di questi tumori sono epitelî, e che le differenze offerte da loro e dal tessuto che formano, in confronto degli elementi e del tessuto degli altri tumori epiteliari, sono in rapporto alle differenze normali, che presentano le cellule epiteliari delle sierose, comparativamente a quelle delle mucose delle ghiandole, ecc.

Robin pertanto designa i tumori in discorso col nome di *epiteliomi*, e i corpi a strati concentrici che nei medesimi si riscontrano, con quello di *globi epiteliari*. L'argomento fondamentale di cui egli si vale per appoggiare l'annunciata sua opinione è la perfetta analogia, che, a suo dire, esiste tra le grandi cellule appiattite sottilissime a contorni ondulosi che tappezzano la dura madre, e le grandi cellule che soglionsi riscontrare negli psammomi.

Sebbene abbia io pure constatato, che vi ha molta analogia tra i qui menzionati elementi, non credo tuttavia applicabile il nome di epite-

[1] Alcuni pezzi di ambedue i tumori, e moltissime delle preparazioni microscopiche, che servirono pel mio studio, sono ancora da me conservati a dimostrazione di quanto esposi in questo scritto.

lioma ad alcuna delle diverse forme sotto cui può presentarsi lo psammoma, e persisto nel chiamare *globi connettivi* i globi a strati concentrici che ivi si notano.

E invero, per dimostrare la natura epiteliare dei tumori in discorso, occorreva almeno che Robin dimostrasse un rapporto di continuità tra lo strato di cellule che tappezza la dura madre, e gli elementi costitutivi dei tumori medesimi; egli all'incontro non parla affatto di tale rapporto, anzi non accenna di aver seguìto il modo di sviluppo delle grandi cellule che chiama epiteliari, e oltre a ciò non fa cenno alcuno dei risultati delle osservazioni di Bizzozero, il quale nel citato lavoro corredato di figure dimostrava appunto che i globi a strati concentrici del caso da lui studiato constavano di un agglomero di cellule connettive. Ora poi queste mie osservazioni non solo confermano che i globi stratificati possono svilupparsi direttamente dalle cellule connettive come tali, ma dimostrano ancora che anche le grandi cellule lamellari sono una trasformazione delle cellule connettive. Egli è quindi evidente, che mentre il nome di globi connettivi conviene per ambedue le descritte forme di globi, d'altra parte sarebbe affatto improprio il termine di globi epiteliari, perchè verrebbe applicato anche a corpi che non hanno alcuna analogia col tessuto epiteliare, e farebbe confondere questa forma di globi con quelli che si osservano nei veri epiteliomi.

Del resto io non intendo negare la possibilità che questi tumori possano svilupparsi talvolta anche dallo strato di cellule che tappezza l'interna o l'esterna superficie della dura madre, ma anche in tal caso le denominazioni di epiteliomi e di globi epiteliari sarebbero poco esatte, perchè dopo gli studi di His ormai è ammesso dagli istologi, che lo strato di cellule appiattite, sottilissime, che tappezzano le sierose, si sviluppa dalle cellule connettive, che entrano nella tessitura delle sierose medesime [1]:

---

[1] La formazione dei globi mediante la sovrapposizione a strati concentrici delle cellule connettive, e la trasformazione delle cellule connettive in grandi cellule appiattite, sottili, analoghe a quelle dell'endotelio, mi venne ancora recentemente dimostrata da Bizzozero, con un preparato microscopico di una pseudo-membrana della dura madre. — In vari punti del preparato notavansi molti globi stratificati costituiti da cellule connettive embricate, nei quali si andavano deponendo i sali calcari, e intorno ad essi vi erano molte cellule connettive irregolarmente disposte, delle quali alcune apparivano

e però tale strato di cellule viene designato, non più col nome di epitelio, ma con quello di endotelio; quindi onde evitare confusione sarebbe il caso da preferirsi il nome di *endotelioma*.

Un'altra osservazione aggiungerò per dimostrare che la natura epiteliare anche degli psammomi, costituiti dalle grandi cellule lamellari, possa sotto altri riguardi essere contrastata. — A quanto scrive lo stesso Robin: *i vasi non penetrano mai nelle masse, o negli ammassi di nuclei e di cellule epiteliari degli epiteliomi;* ora dalla seconda mia osservazione appare che i vasi non solo penetravano fra gli ammassi di cellule lamellari, ma erano in rapporto così intimo colle cellule stesse da sembrare quasi che queste entrassero a far parte delle pareti vascolari.

---

assai larghe ed appiattite, e di forma irregolarmente quadrangolare, talchè isolate, avrebbero potuto essere confuse con cellule endoteliche.

Del resto nei tendini e nelle guaine aponeurotiche e nel connettivo infiammato è cosa frequente l'osservare di simili cellule connettive assai larghe e sottili.

Tavola XLIII.

Fig. 1.ª — *a)* Fascio connettivo, a cui trovasi aderente a modo di bottone un globo calcare rotondo. Nel mezzo del fascio connettivo, che è in parte sclerosato, vi ha una grossa concrezione calcare avente la forma di un cilindro acuminato. — Le granulazioni che trovansi raggruppate verso l'estremità acuminata del cilindro sono pure di natura calcarea.

b) Altra concrezione calcare piriforme aderente ad un fascio connettivo quasi normale.

Fig. 2.ª — *a)* Cellula rotonda appiattita a nucleo eccentrico del secondo psammoma.

b) Grande cellula lamellare del secondo psammoma veduta di prospetto.

c) Id. Id. più piccola.

d) Id. veduta di fianco e ripiegata in se stessa.

Fig. 3.ª — Una delle più semplici, ed una delle più complicate forme di globi a strati concentrici del secondo psammoma.

a) Cellula rotonda appiattita (come *a* fig. 2ª) abbracciata da una cellula lamellare.

b) Quattro globi stratificati circondati da un comune strato di cellule lamellari.

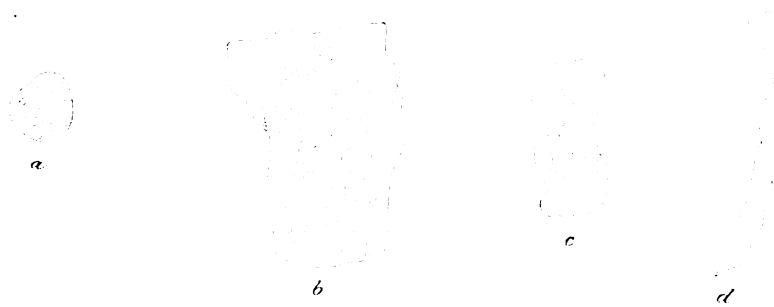
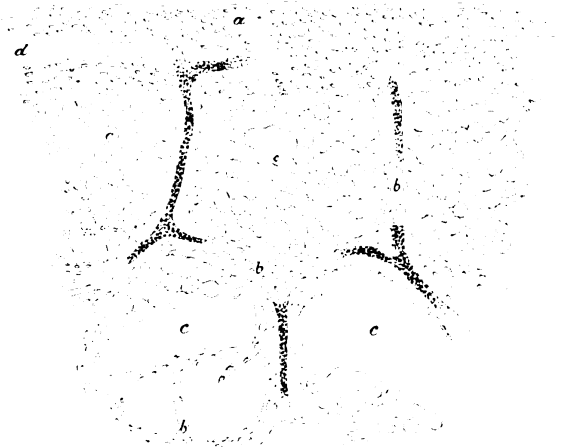
Fig. 4.ª — Sezione verticale del secondo psammoma.

a) Guaina.

b) Trabecola contenente un vaso.

c) Alveoli occupati da globi a strati concentrici e da cellule lamellari.

d) Diramazione vascolare, che dalla guaina penetra nell'interno del tumore.

C. Golgi del. Ulrico Hoepli, Editore, Milano

IV.

SULLE ALTERAZIONI DEI VASI LINFATICI DEL CERVELLO

(RIVISTA CLINICA, 1870)

> La riforma medica attuale .... ebbe il suo punto di partenza nelle nuove nozioni fornite dall'anatomia (VIRCHOW. Pat. Cell. Lez. I.).

L'anatomia patologica dei linfatici del cervello già venne, per opera specialmente di Virchow, di Kölliker, di Bizzozero e di Rindfleisch, arricchita di fatti importanti; però finora nessun osservatore pensò a fare indagini su larga scala, nè intorno alle alterazioni primitive a cui essi vanno soggetti, nè intorno al modo con cui i medesimi si comportano nelle diverse malattie cerebrali. Perciò il quadro delle alterazioni patologiche dei linfatici del cervello è tuttora molto incompleto, nè abbastanza sinora potè essere valutata la loro importanza.

A me parve pertanto che una serie di minute ricerche intorno a questo argomento non potrebbe a meno di offrire degli interessanti risultati; e mi posi all'opera, prendendo ad esame i vasi di quanti cervelli di bambini e di adulti, con o senza alterazioni, mi sono potuto procurare.

Il risultato dei miei studi corrispose all'aspettativa; ed invero, se i fatti, che io trovai, sono lungi dal completare il quadro delle alterazioni patologiche dei linfatici cerebrali, aggiungono però ad esso dei frammenti, a mio giudizio, importanti, e valgono a far meglio apprezzare l'importanza, che quegli organi ponno avere.

Onde rendere più chiara, e per me più facile, l'esposizione dell'argomento, darò prima un cenno intorno alla normale struttura e disposizione dei linfatici del cervello, e passerò quindi a descrivere le alterazioni, che si sviluppano primitivamente in essi, o che s'accompagnano a taluni processi morbosi delle meningi e del cervello.

I.

Fino a pochi anni or sono gli anatomici o negavano affatto l'esistenza dei vasi linfatici del cervello, o l'ammettevano per ipotesi, perchè altrimenti non potevasi spiegare come la linfa, che umetta le pareti dei ventricoli, fosse continuamente assorbita, non conoscendosi allora altri vasi capaci di operare il riassorbimento dei fluidi.

Devesi a Robin, se non la scoperta, per lo meno l'indirizzo alla scoperta dei linfatici cerebrali. Fin dal 1859 (1) egli, infatti, aveva notato, che attorno a molti vasi delle meningi, del cervello e del midollo esiste una membrana dello spessore di μ 1 a 2, e che tra questa e la parete del vaso sanguigno vi ha uno spazio, il quale è riempito da siero in cui stanno sospesi dei globuli linfatici, dei granuli di ematosina, e dei granuli di adipe. La natura del contenuto di questi canali perivascolari fece sospettare a Robin, che i medesimi appartenessero al sistema linfatico; egli però non diede alcuna positiva dimostrazione dell'ipotesi avanzata. E nemmeno appartiene a lui, come venne asserito da alcuni, il merito di aver scoperte le guaine perivascolari, perchè già alcuni anni prima Kölliker e Virchow ne avevano fatto parola, descrivendo gli aneurismi spurî delle arterie cerebrali, e le aveva descritte puranche Bruch.

Alcuni anni dopo la pubblicazione delle osservazioni di Robin, e senza averne conoscenza, His pubblicava un notevole lavoro (2), nel quale riferisce: — 1.° di avere in sezioni di pezzi di cervello e di midollo spinale, induriti in bicromato di potassa, dimostrata l'esistenza di spazi perivascolari limitati da una zona ispessita di sostanza cerebrale o di mi-

(1) Recherches sur quelques particularités de la structure des capillaires de l'encéphale — Journal de la Phys., vol. 2, pag. 537.

Intorno ai fatti osservati da Robin, vedansi inoltre i due seguenti lavori di data più antica:

SEGOND. Le système capillaire sanguin. Paris, 1853.

ROBIN. Comptes rendu et mémoires de la Société de Biologie. Paris, 1855.

(2) Ueber ein perivasculäres Canalsystem in den nervösen Centralorganen und über dessen Beziehungen zum Lymphsystem. — Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. Bd. 15, S. 127, 1865.

dollo spinale; — 2.° di avere col mezzo delle iniezioni constatato, che tali spazi, i quali nelle sezioni di pezzi induriti appaiono come fessure o fori tondeggianti, entro cui stanno liberi i vasi sanguigni, formano un sistema di canali fra loro anastomizzati, e comunicanti coi vasi linfatici della pia madre descritti da Fohman e Arnold.

I fatti descritti da His vennero accettati dalla massima parte degli istologi, ed anzi a lui si attribuì il merito di avere dimostrata l'esistenza dei vasi linfatici nel cervello. Però erroneamente molti hanno creduto, e Robin fra questi, che His avesse iniettati gli spazi compresi fra la guaina linfatica e le pareti proprie dei vasi sanguigni; ed ancora più inesatto è quanto recentemente scrisse Robin [1], che, col citato lavoro, ai fatti già conosciuti His abbia solo aggiunta l'indicazione della presenza di uno strato epiteliare sulla faccia interna delle guaine perivascolari.

Le ricerche di His si collegano in nessun modo con quelle di Robin.

Questi considera come appartenenti al sistema linfatico gli spazi perivascolari, che hanno per esterno confine la guaina linfatica. Quegli, invece, siccome aveva osservato, che mediante l'iniezione col metodo della puntura (che è il metodo comunemente adoperato per iniettare i vasi linfatici) il liquido colorato penetra in canali compresi tra l'avventizia dei vasi e la sostanza cerebrale, donde si versa in un vasto sistema di lacune, che, secondo il medesimo osservatore, divide la pia madre dal cervello, per passare poi nei linfatici della stessa pia madre, — così egli si credette autorizzato ad asserire, che il sistema linfatico del cervello è rappresentato dai menzionati spazi scolpiti entro il parenchima del cervello e del midollo spinale.

L'epitelio poi His credette averlo dimostrato, non già sulla faccia interna della guaina, ma bensì sulla superficie interna della zona ispessita di tessuto degli organi centrali del sistema nervoso, che limiterebbe, a suo credere, gli spazi linfatici.

In altro lavoro, che spero di poter presto pubblicare, prendendo ad esame i fatti descritti da His, io dimostrerò, fondandomi su preparati da me ottenuti e conservati, quanto scarso fondamento abbiano quei fatti:

[1] Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales. — Art. Lymphatique, p. 395, 1870.

per ora mi limiterò a dire, come io mi creda autorizzato a sostenere)con Kölliker e Bizzozero), che debbonsi considerare quali canali linfatici perivascolari gli spazi compresi tra la guaina linfatica e le pareti proprie dei vasi sanguigni, gli spazî cioè, che vennero per la prima volta menzionati da Robin.

In questi ultimi due anni, in rapporto coll'argomento da me ora studiato, vennero pubblicati varî importanti lavori (¹), i quali, tranne alcune particolarità aggiunte o modificate, si accordano colle ricerche di His. Anche su questi io mi riservo di discutere in altra circostanza.

La faccia interna delle guaine perivascolari è, al pari di quella dei vasi linfatici delle altre parti del corpo, tappezzata da endotelio? — Le numerose osservazioni da me istituite onde risolvere tale quesito, col miglior mezzo che la tecnica microscopica fornisce per dimostrare gli epiteli, cioè immergendo i vasi, estratti a fresco dalla sostanza cerebrale, in una soluzione allungata di nitrato d'argento (0,20 a 0,50 °|₀), mi diedero costantemente un risultato negativo. E noterò in proposito, che non limitai le mie ricerche ai vasi dei cervelli umani, riguardo ai quali si potrebbe sospettare, che pel tempo che deve trascorrere dalla morte all'autopsia, gli elementi molto delicati, come sarebbero gli endoteli, si alterino, e che per ciò solo non avvenga la solita reazione del nitrato d'argento; ma onde eliminare tale dubbio, estesi le indagini anche al cervello del bue, del vitello e del cane appena uccisi. Il risultato non fu diverso.

Intorno all'ampiezza dei canali linfatici perivascolari, io sono in grado di offrire dei risultati, che credo molto dettagliati e precisi, perchè le cifre da me ottenute sono il risultato di più di un migliaio di misurazioni fatte sui linfatici di buon numero di cervelli, i quali non presentavano

---

(¹) HENLE e MERKEL. Ueber die sogenannte Bindesubstanz der Centralorg. des Nervensyst. — Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 34.

ROTH. Zur Frage des Bindesubst. in der Grosshirnrinde. Virchow's Arch. vol. 46.

EBERTH. Ueber die Blut-und Lymphgefässe des Gehirns und Rückenmarks. — Virchow's Arch. Bd. 49.

RIPPING. Mikroskop. Befunde in der Hirnrinde von Geisteskranken. — Allgem. Zeitsch. f. Psych. Bd. 26.

OBERSTEINER. Ueber einige Lymphräume im Gehirn. — Wien. Acad. Sitzungsber. n. 1, 1870.

nulla di anormale, nè riguardo alla consistenza nè alla vascolarità; — e perchè io tenni calcolo non solo delle differenze relative all'età ed alle regioni del cervello, ma eziandio dei rapporti, che devono esistere fra l'ampiezza dei vasi e quella dei canali perivascolari.

Ecco le medie da me ottenute:

Media generale del diametro dei linfatici perivascolari negli adulti 62 μ.
» » » » » » » *nei bambini* 70 μ.

MEDIE DELL'AMPIEZZA DEI LINFATICI NELLE DIVERSE REGIONI DEL CERVELLO

Tab. 1.ª

Bambini	Millesimi di millimetro	Adulti	Millesimi di millimetro	Adulti	Millesimi di millimetro
Emisferi	81	Emisferi	99	Cervelletto	56
Corpi striati	75	Corpi striati	77	Nodo del cervello . . .	38
Talami ottici	54	Talami ottici	76	Lamina cribrosa. . . .	37

MEDIA DELL'AMPIEZZA DEGLI SPAZI LINFATICI PERIVASCOLARI SECONDO LA DIVERSA GROSSEZZA DEI CORRISPONDENTI VASI SANGUIGNI NEGLI ADULTI

Tab. 2.

Diametro dei Vasi	Emisferi	Corpi striati	Talami ottici	Cervelletto	Nodo del cervello	Lamina cribrosa	Media generale
Vasi sanguigni del diametro di 1 a 50 μ	32 μ	40 μ	35 μ	23 μ	25 μ	25 μ	30 μ
» » 50 a 100 »	55 »	48 »	48 »	38 »	47 »	20 »	43 »
» » 100 a 150 »	77 »	86 »	53 »	58 »	42 »	25 »	57 »
» » 150 a 200 »	119 »	97 »	51 »	51 »	53 »	55 »	71 »
» » 200 a 300 »	128 »	129 »	95 »	99 »	—	46 »	99 »
» » 300 a 400 »	133 »	123 »	126 »	95 »	—	—	119 »
» » 400 a 500 »	50 »	184 »	106 »	—	—	—	113 »
» » 500 a 600 »	—	150 »	114 »	70 »	—	—	111 »
» » 600 a 700 »	84 »	60 »	154 »	—	—	—	99 »
» » 700 a 800 »	75 »	86 »	—	100 »	—	—	90 »

Si vede dalle cifre della 1ª tabella, che la massima larghezza degli spazi linfatici si riscontra agli emisferi; seguono quindi in ragione decrescente i corpi striati, i talami ottici, il cervelletto, il nodo del cervello, la lamina cribosa.

Dalla 2ª tabella, nella quale trovasi esposta la media degli spazi linfatici in confronto del diametro dei vasi in essi contenuti, appare che l'ampiezza degli spazi medesimi non va aumentando in ragione diretta dell'ampiezza dei vasi sanguigni, ma che, fatti i debiti rapporti, vi ha invece quasi un rapporto inverso.

Infatti dai vasi del diametro di 1 a 50 μ, fino a quelli del diametro di 100 a 200 μ, vi ha bensì un graduale aumento dell'ampiezza degli spazi linfatici (30-43-57-71-99-119), ma tale aumento non è in proporzione coll'aumento del diametro dei vasi sanguigni, ed anzi la differenza dei rapporti va gradatamente aumentando. — Nei vasi sanguigni di un diametro superiore a 300 μ il rapporto del diametro degli spazi linfatici con quello dei vasi è precisamente in ragione inversa, cioè coll'aumentare del diametro dei vasi sanguigni diminuisce l'ampiezza dei corrispondenti spazi linfatici perivascolari (119-113-111-99-90).

Rapporto al contenuto dei linfatici perivascolari null'altro ho a far rimarcare, se non che oltre allo siero, in cui stanno sospesi dei globuli linfatici e dei granuli di adipe, negli adulti vi si rinvengono *costantemente* anche dei granuli di ematosina.

II.

Fin dalle prime mie osservazioni, fatte allo scopo di determinare la media dell'ampiezza normale dei canali perivascolari nelle varie regioni del cervello, ebbi ad osservare, che alcuni cervelli molto iperemici offrivano delle cifre basse, mentre altri cervelli poveri di sangue od edematosi davano le cifre più elevate. Ciò mi fece sospettare che esistesse un rapporto costante inverso tra lo stato di maggiore o minor turgore dei vasi sanguigni, e l'ampiezza dei canali perivascolari. Onde chiarire questo dubbio, nelle ulteriori osservazioni tenni sempre un calcolo preciso dello stato di vascolarità, di consistenza, di maggiore o minore infiltrazione di siero nel parenchima dei cervelli esaminati, e giunsi con ciò a risultati, che mi paiono abbastanza precisi e concludenti.

Io ho tentato di riassumere il risultato di queste mie ricerche in una tabella, esponendo nella medesima le cifre rappresentanti la media ampiezza degli spazi linfatici perivascolari in confronto del diametro dei corrispondenti vasi sanguigni; e voglio in proposito notare, che quelle medie sono dedotte da più di un migliaio di misurazioni fatte negli spazi perivascolari di 26 cervelli di adulti.

Onde far meglio spiccare il valore di quelle cifre, io riunirò i cervelli studiati in quattro gruppi.

Nel 1° trovansi i cervelli, che riguardo a consistenza, vascolarità, ecc. offrivano nulla di anormale; questi perciò servirono a stabilire le medie normali.

Nel 2° gruppo trovansi i cervelli iperemici; questo è il più piccolo, essendo assai raro, che casi di tal natura si possano constatare all'autopsia.

Nel 3° i cervelli che presentavano un grado straordinario di anemia.

Nel 4° i cervelli assai molli ed infiltrati di siero. Questi appartenevano quasi tutti ad individui che avevano tendenza alle stasi venose in conseguenza di affezioni cardiache o polmonari.

MEDIA (IN MICROMILLIMETRI) DEL DIAMETRO DEI VASI SANGUIGNI E DEI CORRISPONDENTI SPAZI LINFATICI PERIVASCOLARI NELLE DIVERSE REGIONI DEL CERVELLO

Tab. 3.ª

		Emisferi		Corpi striati		Talami ottici		Cervelletto	
		Vasi sang.	Spazi linf.	Vasi sang.	Spazi linf.	Vasi sang.	Spazi linf.	Vasi sang.	Spazi linf.
1.° gruppo Cervelli normali	1	168	74	213	60	167	41	—	—
	2	190	89	206	79	170	90	118	75
	3	—	—	157	74	147	72	—	—
	4	187	69	200	117	190	86	107	32
	5	187	95	325	67	383	82	211	50
	6	160	88	305	113	244	45	—	—
	7	167	111	—	—	—	—	—	—
	8	146	92	—	—	190	70	—	—
	9	175	71	117	34	—	—	—	—
	10	155	105	171	61	—	—	—	—
	11	165	83	162	69	154	81	—	—
	12	143	113	283	54	356	123	—	—
	13	174	87	202	82	197	75	125	66
Media generale		167	89	213	74	220	76	140	56
2.° gruppo Cervelli iperemici	14	197	48	423	81	370	71	—	—
	15	200	48	458	48	265	46	—	—
	16	190	93	374	58	—	—	—	—
	17	182	51	270	46	362	73	—	—
Media generale		192	60	381	58	332	63	—	—
3.° gruppo Cervelli anemici	18	171	159	178	136	231	158	139	56
	19	174	335	203	114	271	181	196	173
	20	146	129	228	131	—	—	—	—
Media generale		164	208	203	127	251	169	167	114
4.° gruppo Cervelli edematosi rammolliti	21	183	103	363	126	147	96	—	—
	22	175	119	350	225	224	92	201	84
	23	213	163	194	75	—	—	248	64
	24	211	135	187	155	201	78	204	212
	25	184	303	429	241	440	82	—	—
	26	214	156	207	109	139	64	263	96
Media generale		197	163	288	155	230	82	229	114

Il fatto cardinale, che si vede risultare da questa tabella, è che esiste un rapporto inverso tra l'ampiezza dei linfatici e il diametro dei vasi. In tale fatto mi pare ci sia la soluzione di una questione ancora assai controversa, voglio dire della possibilità della congestione generale acuta del cervello.

Siccome il cranio è cavità a pareti rigide, la quale è perfettamente riempita dal cervello e dalle meningi, e siccome il cervello non è suscettibile di compressione, o almeno non lo è sotto quella pressione, che soffre da parte dei vasi, si sostenne da molti non potersi ammettere, che, essendo conservata l'integrità degli organi contenuti nel cranio, si possa verificare un rapido aumento o diminuzione del suo contenuto sanguigno, perchè non può mai accadere, che nel medesimo entri una quantità maggiore di sangue di quella che ne esce, e viceversa.

Dopo che venne dimostrata l'esistenza del liquido cefalo-rachidiano, il quale dagli spazi sotto-aracnoidei si direbbe possa liberamente versarsi nello speco vertebrale, si ammise da molti la possibilità di un rapido aumento del contenuto sanguigno nel cranio, mercè una corrispondente diminuzione del liquido cefalo-rachidiano stesso, pel suo passaggio nello speco vertebrale. — Ma questa spiegazione del meccanismo della congestione cerebrale acuta è ben lungi dall'essere soddisfacente: — 1.° perchè, secondo alcuni, l'umore cerebro-spinale, per condizioni locali anatomiche, non è tanto spostabile, come si suppone; — 2.° perchè anche lo speco vertebrale è cavità a pareti rigide, non essendo calcolabile la cedevolezza dei legamenti di fronte alla possibile pressione da parte del liquido rachidiano, e quindi, riguardo alla possibilità di un aumento del suo contenuto, esso trovasi in condizioni pressochè eguali alla cavità cranica. Nè si può ammettere, che il liquido cefalo-rachidiano venga rapidamente assorbito, come si suppose da alcuni, perchè i vasi, diventando iperemici, sono disposti piuttosto al trasudamento che all'assorbimento, trovandosi le loro pareti sotto una pressione laterale accresciuta.

Si è pure supposto, che l'iperemia acuta del cervello venga compensata da una contemporanea anemia delle meningi. Ma anche tale spiegazione è contraddetta: — 1.° dal fatto che tutti i vasi del cervello sono in così intima relazione con quelli delle meningi, da formare quasi un sistema continuo; non si potrebbe perciò comprendere, come la circolazione entro il cervello possa continuare senza grande imbarazzo, se il

sangue defluente pei seni meningei non cresce corrispondentemente in quantità, e se anzi diminuisce (Cantani); — 2.° dal risultato delle osservazioni anatomiche; inquantochè in tutti i casi, in cui all'autopsia si riscontra iperemia cerebrale, vi ha sempre contemporanea iperemia delle meningi e turgore dei seni.

Le obbiezioni, che si presentano contro le spiegazioni della congestione generale acuta del cervello finora avanzate, obbiezioni che brevemente ora io ho accennate, sono indubbiamente di molto valore, di tal valore anzi, che, come dissi, alcuni clinici ed anatomo-patologi continuano a sostenere che la congestione cerebrale generale non sia ammissibile che come forma cronica, allorchè vi ha un'atrofia della sostanza cerebrale.

Questo modo di vedere ha contro di sè non solo i fatti clinici e le osservazioni alla tavola anatomica, ma viene anche recisamente contraddetta da' fatti sperimentali. — È noto infatti, come, mediante esperimenti su animali e osservazioni su cadaveri umani, Burows, Berlin e Donders abbiano dimostrato che il contenuto sanguigno della cavità cranica è suscettibile di non insignificanti variazioni (1).

Egli è perciò che altri clinici ed anatomo-patologi si accordano nell'ammettere la congestione acuta del cervello, malgrado che le molte ipotesi, finora emesse per spiegarne il meccanismo, non siano ammissibili. — Ora però che è dimostrato, che i vasi sanguigni del cervello decorrono entro canali, il cui diametro supera talora di due o tre volte quello dei vasi stessi, e che il liquido che riempie tali canali, trovandosi in comunicazione col sistema linfatico extracranico, può essere spinto fuori, per dar luogo alla maggior copia di sangue affluente al cervello, ogni difficoltà per spiegare la congestione cerebrale parmi venga dissipata. La mia tabella 3ª offre la prova di tal fatto.

Non occorrono commenti per dimostrare, che se i cervelli iperemici offersero il *maximum* del diametro dei vasi, ed il *minimum* degli spazi linfatici perivascolari, e viceversa i cervelli anemici, ciò vuol dire che il

---

(1) BUROWS. On disorders of the cerebral circulat. etc. London 1846. D. Uebers. v. Posner. Leipzig, 1847.

BERLIN U. DONDERS. Nederl. Lancet. März, April 1850.

BERLIN. Onderz. betr. d. bloedsomloop i. d. Hersenh. Amsterd. 1850.

maggior afflusso di sangue nel cervello, e la conseguente dilatazione dei suoi vasi, viene compensata da una corrispondente diminuzione del liquido perivascolare. La possibilità che il liquido, contenuto nei canali perivascolari del parenchima cerebrale, possa rapidamente aumentare o diminuire, non può essere posta in dubbio, quando si sappia, che, come io mediante iniezioni ho dimostrato [1], essi stanno in diretta comunicazione coi vasi linfatici della pia madre, e questi alla loro volta comunicano cogli spazi sotto-aracnoidei.

In apparente contraddizione con questa legge stanno le cifre del 4° gruppo della 3ª tabella. — Da quelle cifre apparirebbe infatti, come possa contemporaneamente esistere una ragguardevole dilatazione tanto dei vasi che degli spazi linfatici perivascolari. Però tale contraddizione è facilmente spiegabile, se si considera che i cervelli di questo gruppo appartenevano quasi tutti ad individui, i quali, in causa di affezioni croniche del cuore e dei polmoni, avevano una disposizione alle stasi venose ed alle trasudazioni sierose; anzi quel fatto serve a viemmeglio caratterizzare, riguardo al cervello, le differenze essenziali che esistono fra l'iperemia arteriosa, congestione propriamente detta, e l'iperemia venosa, o stasi. In tali casi pertanto, onde spiegare l'aumento di volume delle due specie di vasi, è d'uopo ammettere che il lento distendersi dei vasi sanguigni e dei canali linfatici perivascolari abbia dato luogo ad un certo grado di atrofia del parenchima cerebrale.

Nei bambini mi fu impossibile verificare, se esiste lo stesso rapporto, che trovasi negli adulti, tra il diametro dei vasi e quello degli spazi perivascolari, perchè in causa della grande mollezza della sostanza cerebrale in essi è molto più difficile farsi un preciso concetto della quantità di sangue contenuto nel cervello; e d'altronde tale verifica avrebbe un'importanza minore, perchè in essi il cranio non è una scatola a pareti ri-

---

[1] Spingendo, a leggerissima pressione, una soluzione di azzurro di Berlino negli spazi sottoaracnoidei, io ottenni delle eleganti iniezioni di numerosi vasi linfatici, che circondano od accompagnano i vasi sanguigni della pia madre sì cerebrale che cerebellare, formando una rete assai complicata, ed ottenni inoltre, che in varî punti il liquido colorato penetrasse nel parenchima cerebrale, seguendo *i canali limitati all'esterno dall'avventizia linfatica dei vasi sanguigni.*

I dettagli intorno a queste mie ricerche li esporrò in altro lavoro.

gide. — È da notarsi però, che trovai enormi dilatazioni degli spazi in due casi, in cui le guaine erano in ogni regione del cervello gremite di cellule adipose granulari.

III.

Le ora descritte alterazioni dell'ampiezza dei canali perivascolari avvengono secondo leggi abbastanza determinate e costanti, e la sproporzione non è mai maggiore di 30 o 40 μ in più od in meno dei diametri normali. Qualche volta, per cause ancora oscure, la dilatazione dei canali perivascolari raggiunge proporzioni così enormi, che il parenchima cerebrale, in cui l'alterazione ha sede, assume un aspetto poroso, presenta cioè quell'alterazione, che Durand-Fardel (1) designò col nome di *état criblé* del cervello, e che il medesimo considerava come legata alla dilatazione generale dei vasi per congestioni sanguigne ripetute. Fu Bizzozero (2), che in un caso di porosi cerebrale da lui studiato, per la prima volta ebbe a rilevare che i fori non sono prodotti dalla dilatazione dei vasi sanguigni, ma dipendono invece dalla dilatazione dello spazio linfatico perivascolare. Il caso di Bizzozero essendo ancora l'unico, che sia stato descritto sotto questo punto di vista, ed essendo la porosi cerebrale alterazione assai rara, e di patogenesi tuttora controversa, parmi di qualche interesse descrivere due casi, che io ebbi l'opportunità di studiare sì dal lato clinico (di cui ora non intendo occuparmi) che anatomo-patologico.

Carena Angela, di Zinasco giovinetta sedicenne, robusta, di belle forme, intelligente, morì il 20 luglio 1868, dopo otto giorni di malattia, nella sala B di questo spedale.

Reumatismo poliarticolare, febbre con calore da 40 a 42 C.°, polso da 115 a 130, sintomi di endocardite, con embolismo della milza e del dito indice della mano destra, cefalea, fotofobia, prostrazione straordinaria di forze e da ultimo sopore, ecco a brevi tratti il quadro clinico da essa presentato negli otto giorni di degenza nel nostro spedale.

Autopsia — fatta diciotto ore dopo la morte:

(1) Traité des maladies des vieillards. Paris 1854, p. 51.

(2) Di alcune alterazioni dei linfatici del cervello e della pia madre. — Rivista Clinica di Bologna, 1868.

Abito esterno. — Corpo di media statura, non denutrito. Scheletro ben conformato. Pannicolo adiposo in discreta quantità. Muscoli di color rosso-cupo.

Capo. — Ossa del cranio di medio spessore, con diploe abbondante e molle. Vene delle meningi piuttosto turgide. Siero in copia negli spazi sottoaracnoidei. Sostanza cerebrale molle, pallidissima. Sezionando gli emisferi in direzioni diverse, si scorgono tempestati da un grandissimo numero di cavità di tutte le dimensioni, da un punto appena visibile fino ad 1 centimetro di diametro: tali cavità sono riempite da siero, e molte di esse presentano addossata alle pareti una diramazione vascolare, la quale estratta con una pinzetta, appare di solito sprovveduta di guaina linfatica.

Questi fori alla superficie di sezione di sostanza cerebrale appaiono rotondi od ovali, ma approfondandosi vanno gradatamente restringendosi, e finiscono in un piccolissimo foro, entro il quale si può spesso seguire per lungo tratto un vaso. In alcuni punti, massime alla parte dorsale degli emisferi, le accennate escavazioni sono così numerose, che vengono ad essere separate da un sottile setto di sostanza cerebrale, e spesso si pongono in comunicazione, venendo così a formare delle escavazioni irregolari; il cervello in tali punti offre un aspetto spongioso. I ventricoli cerebrali laterali erano alquanto dilatati e pieni di siero; del pari dilatati erano il terzo ed anche il quarto ventricolo. Il cervelletto era di color sbiadito, molle, e presentava anch'esso dei fori simili a quelli degli emisferi, ma molto più rari.

Nei fori di media ampiezza difficilmente si poteva estrarre il vaso sanguigno, che spesso si vedeva sporgere dai medesimi, insieme alla rispettiva guaina: questa restava d'ordinario aderente alle pareti della piccola cavità. Nei fori più ampi ed irregolari, poi, notavasi, bensì non rare volte, una diramazione vascolare accollata alle pareti, ma non potevasi trovar traccia di guaina se non nei punti, in cui i vasi si insinuavano in qualche piccolo canale. Nelle cavità maggiori l'enorme dilatazione delle guaine ne aveva evidentemente causata l'atrofia.

Quanto al reperto degli altri visceri mi limiterò ad accennare, che si constatò: endocardite ulcerosa; notevole ipertrofia del cuore destro; congestione generale dei polmoni; focolaio embolico alla milza; gangrena dell'indice della mano destra; embolismo delle arterie del dito medesimo; lieve ingrossamento dei follicoli del Peyer alla fine dell'ileo.

Le *indagini microscopiche*, fatte a fresco colla dilacerazione, e su fine sezioni di pezzi induriti mediante bicromato di potassa, dimostrarono che i piccolissimi fori contenevano costantemente delle diramazioni di vasi sanguigni, aventi l'ordinaria loro ampiezza, ed avviluppati da una guaina linfatica ispessita ed enormemente dilatata. Col miscroscopio si osservò inoltre, che il siero delle cavità non conteneva che globuli linfatici in gran numero, e granulazioni adipose.

Il secondo caso è ancora più del primo dimostrativo, perocchè in esso l'alterazione era molto meno inoltrata, e quindi vi si potè constatare colla massima esattezza che le porosità erano tutte sul decorso dei vasi, e che in ciascuna delle porosità stesse vi erano corrispondenti dilatazioni, e d'ordinario anche ispessimento della guaina linfatica.

I. R. d'anni 48, da un anno ricoverata nel manicomio di Pavia per *demenza*, la mattina del 4 luglio 1870, come presa da deliquio, cadde a terra priva di sensi, e dopo pochi momenti era morta.

Durante la sua degenza nel manicomio, ed anche prima, già altre volte aveva avuto veri deliqui, talora accompagnati eziandio da leggieri convulsioni in forma di tremore generale, ma sempre di assai breve durata. Tali sconcerti si attribuivano ad anemia e debolezza cardiaca, stantechè, oltre al pallore della cute e delle mucose, si era rilevato all'esame soffio dolce al collo ed alla punta del cuore, e inoltre la paziente lagnavasi qualche volta di cardiopalmo. — Rilevossi poi dall'anamnesi, che l'inferma era da molti anni priva di mestrui, che aveva sofferto otite, e che massime negli ultimi mesi di soggiorno a casa, lagnavasi continuamente di un rumorio alle orecchie, che essa paragonava ora al sussurro del calabrone, ora allo scroscio della pioggia, ora al fischio del vento. — Allorchè venne accolta nel manicomio, era in preda a delirio furioso; calmatasi dopo pochi giorni, cadde poi nella più completa demenza.

Autopsia — fatta 26 ore dopo la morte:

Corpo discretamente nutrito; cute assai pallida; piccole macchie azzurrognole alle estremità inferiori, per stravasi capillari di sangue (vibici scorbutiche); orlo delle gengive rammollito.

Capo. — Ossa craniche di medio spessore; diploe assai scarsa, pallida; suture saldate. — Dura madre aderente, non però con grande tenacità, alla volta del cranio. Granulazioni del Pacchioni notevolmente ingrossate. La pia madre pallida, sottile, con vasi contenenti scarsa quantità di sangue, si svolge facilmente dalle circonvoluzioni. Gli spazi sotto-aracnoidei sono molto ampi, ed incisi, sgorga da esso siero trasparente in abbondanza. Circonvoluzioni notevolmente assottigliate. Sezionando in vari sensi gli emisferi cerebrali, si scorge che tanto la sostanza corticale che la midollare sono straordinariamente pallide; scarsissime e appena visibili sono le solite punteggiature sanguigne, che si vedono nei cervelli anche mediocremente ricchi di sangue. Le superfici di sezione, poi, sono splendenti ed umettate da siero; e mentre piccolissime sono le punteggiature rosse risultanti dalla sezione dei vasi, si scorgono invece tutti sproporzionatamente larghi i fori della sostanza cerebrale, da cui essi emergono, sicchè nei punti, ove i vasi sono più copiosi, il tessuto cerebrale ha un vero aspetto cribroso. Oltre a ciò poi si vedono qua e là irregolarmente sparsi, massime negli strati più superficiali della sostanza midollare, o negli strati più interni della corticale, dei fori del diametro di 1 millimetro od anche, taluni pochi, di millimetri 1 $^1/_2$ da ognuno dei quali si vede sporgere un frammento di tessuto bianchiccio, che con maggiore o minore evidenza si può riconoscere costituito da un vaso sanguigno. Simili fori si trovano in massima parte nei lobi anteriori e medi del cervello, e sono assai scarsi in tutte le altre regioni del cervello, ed anche nel cervelletto. La consistenza del parenchima cerebrale e cerebellare è dappertutto alquanto maggiore del normale.

Il resto del reperto necroscopico si può riassumere nei seguenti brevi cenni:

Polmoni liberi da aderenze, soffici, espansi, leggermente enfisematosi ai bordi anteriori, edematosi in grado mediocre. — Circa 40 gram. di siero limpido nel sacco pericardico. — Cuore rivestito di adipe. Miocardio di color rosso-chiaro, con striscie di color rosso-giallognolo qua e là sparse (col microscopio si riscontrò in questi punti degenerazione adiposa delle fibre muscolari). — Fegato voluminoso (gram. 1552) per

abbondante infiltrazione adiposa. — Milza compatta, di normale volume. — Rene destro di volume doppio del normale, di forma regolare e superficie liscia, con capsula facilmente distaccabile. — Rene sinistro convertito in un sacco membranoso a molteplici concamerazioni, con pareti dello spessore da $^1/_2$ millimetro ad un centimetro (idronefrosi).

L'esame microscopico confermò, relativamente al cervello, quanto macroscopicamente s'era rilevato.

Si potè pertanto confermare, che i frammenti di tessuto bianchiccio, estratti dai grossi fori, erano costituiti da vasi sanguigni aventi un calibro o eguale o piuttosto inferiore al normale, e circondati da una guaina linfatica enormemente dilatata. In alcuni casi ho potuto constatare, che la dilatazione delle guaine corrispondeva all'ampiezza dei fori, da cui i vasi erano stati estratti; in 2 o 3 misurazioni fatte risultò, che 1 millimetro era il diametro del canale costituito dalla guaina, e parimenti di 1 millimetro era l'ampiezza del corrispondente foro scolpito entro la sostanza cerebrale. I vasi sanguigni poi decorrenti entro tali canali non sorpassavano il diametro di $^2/_{10}$ di millimetro. — Infine si constatò che la dilatazione dei canali perivascolari era generale a tutto il cervello, e si potè verificare, che in corrispondenza ai grossi fori la dilatazione della guaina non era graduata, ma avveniva bruscamente, e formavansi talvolta anche irregolari e profonde sinuosità. — Gli spazi compresi tra le pareti dei vasi sanguigni e la guaina linfatica erano quasi dappertutto zeppi di globuli linfatici, e di cellule contenenti granuli di pigmento. — In corrispondenza alle grandi dilatazioni l'accumulo di globuli era così grande, da formare uno strato continuo, e nascondere il vaso sanguigno; in alcuni punti questi globuli erano in avanzata degenerazione adiposa, e apparivano quindi sotto forma di grandi corpi granulari.

La sostanza cerebrale offerse nessun'alterazione coll'esame microscopico.

Ambedue questi casi s' accordano adunque sotto ogni riguardo col caso di Bizzozero, e resta quindi sempre più confermato il rapporto, che corre tra la porosi cerebrale e la dilatazione degli spazi linfatici perivascolari. Con ciò, per altro, non è ancora completamente spiegata la patogenesi di questa singolare alterazione.

Qual può essere infatti la causa della straordinaria dilatazione delle guaine perivascolari?

L'ipotesi, che in proposito mi pare più ammissibile, e che pure non scioglie completamente la questione, è che la dilatazione dei linfatici sia secondaria, cioè conseguenza di un' atrofia del parenchima proprio del cervello, nello stesso modo che nella bronchiettasia la dilatazione bronchiale è secondaria al raggrinzamento del polmone.

Questa ipotesi parmi in qualche modo convalidata dal fatto, che in alcuni casi di atrofia senile del cervello, da me recentemente studiati, io trovai enormi dilatazioni e sinuosità delle guaine perivascolari.

Heschel [1], fondandosi su alcuni casi di porencefalia da lui studiati, crede che questa alterazione sia determinata da una meningite e mielite fetali, che, incominciando colla degenerazione adiposa dei vasi, finisce coll'assorbimento parziale della sostanza cerebrale da essi irrorata. — I miei due reperti dimostrano, che la spiegazione di Heschel non è applicabile a tutti i casi.

IV.

Nell' infiammazione della pia madre gli spazi linfatici perivascolari dei punti infiammati, ed anche dei vicini, si presentano talvolta pieni di pus. Questo fatto venne per la prima volta osservato da Bizzozero [2], ed ora io mi trovo in grado di confermarlo con un caso di mia osservazione.

Un giovane robusto, di 18 anni, morì nel Maggio 1868 nella sala F del nostro spedale, dopo soli sei giorni di malattia, durante la quale aveva presentato dapprima febbre, cefalea e delirio, poi convulsioni epilettiformi, e da ultimo coma.

Autopsia.

Iperemia (arteriosa) intensa delle meningi e del cervello; ed alla pia meninge basilare un sottile strato di essudato fibrinoso purulento, del diametro di 3 a 4 centimetri, il quale nella parte centrale aveva lo spessore di un millimetro ed alla periferia passava gradatamente in un intorbidamento semplice della meninge.

Coll' *esame microscopico* si verificò, che l'essudato constava di globuli di pus e di fibrina, e si osservò inoltre, che nei punti occupati dall'essudato, e per qualche tratto all' intorno, gli spazi perivascolari erano assai dilatati, e molti erano zeppi di globuli di pus.

I vecchi studi di Waller ed i recenti di Cohnheim sull'infiammazione e suppurazione tolgono ogni dubbio, che la presenza del pus negli spazi linfatici si debba alla fuoruscita dei globuli bianchi dalle pareti vasali.

Dopochè io scrissi questa breve nota sul reperto dei canali perivascolari nella meningite, continuando le ricerche, ebbi l'opportunità di studiare altri sei casi di meningite da cause diverse, cioè traumatiche, da insolazione, da scottature ecc., e in ogni caso non solo constatai il sudde-

---

(1) HESCHEL. Fälle von Porencephalie. — Prager Vierteljahrschrift, XXV, 4, 40.

(2) Lavoro citato.

scritto reperto, cioè la presenza del pus nei canali perivascolari delle località infiammate e di parti più o meno lontane dal focolaio infiammatorio, ma osservai lo stesso fatto anche in moltissimi spazi perivascolari situati nell'interno del parenchima cerebrale, e sopratutto nei corpi striati e talami ottici.

Specialmente in due dei menzionati casi, l'uno di estesa meningite con essudato fibrinoso purulento, interessante quella parte dell'involucro cerebrale che riveste la superficie dorsale degli emisferi, sviluppatosi in seguito ad estesa scottatura della faccia; — l' altro di meningite della base, pure assai estesa, e da causa ignota, trovai gran numero dei canali perivascolari dei vasi, tolti dalle circonvoluzioni, dal centro ovale, dai talami ottici e corpi striati, così pieni di globuli di pus, che ne erano dilatati fino a 2 o 3 volte oltre il normale, ed il vaso sanguigno centrale era perciò per tratti più o meno lunghi tolto alla vista; in alcuni punti, poi, la guaina presentava grandi sinuosità laterali, formando così dei veri sacchi microscopici di pus.

Mediante sezioni fatte nei pezzi induriti in bicromato di potassa, ho potuto constatare, che l' accumulo di pus era esclusivamente all' interno della guaina. In alcune sezioni, fatte in modo che i vasi risultassero tagliati in direzione trasversale, vedevasi in mezzo il cerchio formato dalle pareti del vaso sanguigno, all'esterno un'aureola più o meno larga formata da globuli di pus, e questa nettamente limitata all'esterno dalla guaina linfatica, la quale in pezzi non eccessivamente induriti, stava ad immediato contatto della sostanza cerebrale, alla quale si vedeva anzi connessa mediante fili inviati dalle cellule connettive situate a maggiore o minore distanza entro il parenchima cerebrale.

Fatte eziandio, in corrispondenza a regioni infiammate, delle sezioni verticali delle circonvoluzioni, in modo da conservare i normali rapporti della pia madre colla corteccia del cervello, ho potuto con chiarezza osservare, che il pus, il quale riempiva le maglie di tessuto connettivo della stessa pia madre, ed occupava dei larghi spazi perivascolari della medesima, si continuava nelle dilatazioni imbutiformi, che la guaina forma nei punti ove i vasi della corteccia emanano dai vasi della pia madre. Da queste lacune imbutiformi, poi, i globuli di pus si insinuavano nella corteccia cerebrale, però in numero assai scarso, perchè i vasi della corteccia sono

di piccolo calibro, e gli spazi compresi tra le loro pareti proprie e la guaina sono piccolissimi.

Se la presenza di pus nei canali perivascolari, in parti del parenchima cerebrale lontane dal focolaio infiammatorio, debba attribuirsi a trapelamento di globuli colà avvenuto, o ad un semplice trasporto dei globuli purulenti della meninge per mezzo dei canali perivascolari medesimi, è quesito di non facile soluzione.

Il fatto mi par degno di rimarco, sia che si ammetta l'una che l'altra delle ipotesi.

Ammettendo la prima, il reperto è importante, imperocchè, se v'ha presenza di pus attorno ai vasi in seno a' tessuti affatto sani, si conferma sempre più, che la suppurazione è processo essenzialmente legato alla circolazione sanguigna, e che può esistere senza che vi abbia infiammazione del tessuto, nel quale essa si trova.

Ammettendo la seconda ipotesi, il reperto è parimente importante, perchè sarebbe argomento da aggiungersi agli altri molti, per provare l'esistenza di veri canali perivascolari, aventi per esterno confine la guaina linfatica.

V.

In una nota pubblicata nel 1865, Virchow [1] descrisse una particolare alterazione del cervello dei neonati, designandola col nome di *encefalite congenita*, la quale, a suo dire, è frequentissima. Tale alterazione macroscopicamente si appalesa con macchiette bianco-grigie o giallognole, qua e là sparse nella sostanza bianca del cervello; e col microscopio si rileva, che nei punti affetti vi ha proliferazione e degenerazione adiposa delle cellule della nevroglia. — In un'altra più recente comunicazione [2] lo stesso autore conferma quanto disse nel 1865, descrive più dettagliatamente la stessa alterazione, ed aggiunge che, avendo continuato nelle

(1) Archiv. f. path. Anat. und Phys. Bd. 38, S. 129.

(2) Ueber interstitielle Encephalitis. — Archiv f. path. Anat. und Phys. Bd. 44 S. 472.

ricerche, ebbe a convincersi sempre più, che le stesse alterazioni si trovano non solo nei neonati, ma anche nei bambini dell'età di vari mesi.

Dopo la pubblicazione del primo lavoro di Virchow, Hayem [1] fece pure delle osservazioni in proposito, ed esaminò quanti cervelli di bambini potè procurarsi, ed in tutti, senza eccezione, riscontrò in maggiore o minor grado le alterazioni in quel lavoro descritte.

Approfittando dell'opportunità, che io aveva, di osservare un discreto numero di bambini, mi sono anch'io prefisso di studiare l'encefalite dei neonati, descritta da Virchow, e ciò specialmente collo scopo di precisare il modo e la frequenza, con cui la guaina linfatica partecipa a quel processo; ed ebbi perciò sempre cura di esaminare in ogni parte del cervello, insieme ai vasi, anche la stessa sostanza cerebrale, ma il risultato delle mie ricerche fu molto diverso da quello di Virchow e di Hayem. Mentre sì l'uno che l'altro avrebbero trovato assai frequentemente (sempre anzi il secondo) i focolai di degenerazione delle cellule della nevroglia, e solo qualche volta la partecipazione dei vasi, io invece di 15 cervelli esaminati, 1 trovai senza la minima alterazione nè della guaina linfatica, nè della sostanza cerebrale, 13 presentavano più o meno diffusa una degenerazione adiposa delle guaine linfatiche, ed 1 solo, insieme ad avanzatissima degenerazione adiposa della guaina linfatica, offriva una alterazione della sostanza cerebrale analoga a quella descritta da Virchow; in questo caso cioè si trovò, che la sostanza cerebrale midollare, entro cui decorrevano i vasi affetti, conteneva molte cellule rotonde ed ovali, piene di granuli adiposi. Le guaine degenerate presentavano nel proprio spessore una grande quantità di cellule di forma irregolarmente rotonda od ovale del diametro medio di 20 μ, piene di granuli splendenti, i quali scomparivano colla bollitura nell'etere, e rendevansi più spiccati coll'aggiunta dell'acido acetico. Esaminando le guaine a fresco, i granuli adiposi sembrava non costituissero che dei piccoli ammassi spesso irregolari; ma coll' imbibizione in carmino si scorgeva che, ciascun ammasso granulare conteneva nel mezzo un nucleo ovale.

Le mie osservazioni in ciò adunque essenzialmente differiscono da quelle di Virchow, che mentre egli avrebbe trovato essere la degene-

---

(1) HAYEM. Études sur les diverses formes d'encéphalites. Paris 1868, p. 79.

razione della guaina secondaria a quella della nevroglia (la quale è da lui considerata come il risultato di un processo infiammatorio), le mie ricerche dimostrerebbero, che il processo di degenerazione si sviluppa primitivamente nei linfatici perivascolari, da cui in alcuni casi si diffonderebbe alle cellule della nevroglia.

Un'altra quistione, che potrebbe farsi, è sulla significazione patologica dell'alterazione della guaina linfatica; cioè se la produzione delle cellule granulari sulla guaina sia un'alterazione secondaria, causata forse dal generale deperimento della nutrizione; oppure se la si debba considerare un' alterazione primitiva dei linfatici del cervello, la quale per avventura influisca sullo stato generale dei bambini.

A me pare verosimile, che un processo degenerativo dei vasi linfatici cerebrali così diffuso, quale in tutti i casi venne da me riscontrato, debba avere un'importanza non lieve nella patologia dei bambini, e che forse da quell'alterazione dipendano certi sintomi facili a comparire nelle malattie dei bambini (sopore, convulsioni ecc.), e la grande mortalità che si osserva nei medesimi. Però le mie osservazioni sono ancora troppo scarse, perchè si possa da esse dedurre qualche positiva conclusione. Mi limito quindi ad esporre il riassunto delle mie osservazioni, onde rimanga come materiale per ulteriori ricerche.

1.° — T. bambina, estratta morta dall'utero a 7 mesi di gestazione, mediante taglio cesareo. La madre, leucocitemica, era morta per edema della glottide (soffocazione). — Questo fu l'unico bambino, che presentò nessuna traccia della degenerazione.

2.° — S. di mesi 3 $^1/_2$, ben nutrito, morto per pneumonite lobulare. — Degenerazione delle guaine linfatiche assai abbondante.

3.° — L. di 4 mesi, ben nutrito, affetto da gomma sifilitica al fegato e da enterite catarrale. — Degenerazione delle guaine abbondante.

4.° — C. di 2 mesi, emaciatissimo, morto per risipola erratica e diarrea. — Degenerazione della guaina linfatica assai diffusa.

5.° — M. di 10 mesi, assai denutrito, morto in conseguenza di diarrea infrenabile. — Degenerazione dei linfatici abbondante.

6.° — I. di giorni 26, emaciatissimo, morto per polmonite lobulare. — Degenerazione dei linfatici cerebrali discretamente diffusa.

7.° — V. di 2 mesi, denutrito, con ingrossamento dei follicoli solitari della fine

dell'ileo e del colon, e delle glandole mesenteriche. — Degenerazione adiposa scarsa agli emisferi, discretamente diffusa ai talami ottici e corpi striati.

8.° — B. di 4 mesi, discretamente nutrito, con polmonite lobulare. — Degenerazione delle guaine, scarsa ai talami ottici e corpi striati, discretamente diffusa alle circonvoluzioni.

9.° — R. morto poche ore dopo la nascita per asfissia; ben nutrito, congestione polmonare. — Degenerazione delle guaine linfatiche scarsa.

10.° — N. bambina di 10 mesi, morta per lenta enterite catarrale. — Degenerazione adiposa diffusissima.

11.° — G. di 10 mesi; cadavere piuttosto emaciato; congestione ed edema polmonare; ingrossamento dei follicoli intestinali. — Degenerazione adiposa discretamente diffusa.

13.° e 14.° — Bambini gemelli, nati a 7 mesi di gestazione da madre sana, e morti alcune ore dopo la nascita per incompleto sviluppo. — Scarse traccie della degenerazione adiposa ai corpi striati.

15.° — D. bambino di 3 giorni, morto in seguito a risipola erratica; ben nutrito; forte rammollimento ed edema generale del cervello. — Dilatazione enorme degli spazi linfatici perivascolari, degenerazione adiposa delle guaine discretamente diffusa.

L'alterazione, di cui ora ho fatto parola, la riscontrai non solo nei bambini, ma abbastanza frequentemente (in un terzo circa dei casi) anche negli adulti; in questi però non si presentò mai così diffusa come in quelli, ma era d'ordinario circoscritta a tratti più o meno lunghi dei vasi di questa o quella provincia del cervello. Le parti ove trovai più frequentemente la deposizione delle cellule adipose granulari furono, sì negli adulti che nei bambini, i corpi striati.

Pressochè in un numero di casi eguali a quello, in cui negli adulti esisteva la deposizione delle cellule adipose granulari, nei medesimi riscontrai una forma alquanto diversa di degenerazione adiposa: le guaine linfatiche di interi rami vascolari apparivano, cioè, quasi uniformemente infiltrate da goccioline adipose. Questa forma di degenerazione, a differenza dell'altra, era sempre associata alla degenerazione adiposa della tonaca muscolare dei vasi cerebrali, e trovavasi esclusivamente negli individui che sogliono avere degenerazione adiposa dei visceri, come vecchi, bevitori, individui deperiti per malattie, ecc.

VI.

Farò una brevissima menzione in questo paragrafo di alcune altre alterazioni di natura fra loro diversa, che interessano, in modo più o meno diretto, i canali linfatici perivascolari, e sotto alcuni riguardi hanno pure una certa importanza.

Già ho notato, come Robin, descrivendo gli spazi perivascolari, avesse accennato, che nel liquido trasparente, che li riempie, insieme a corpuscoli linfoidi ed a goccioline adipose, nei vecchi si trovano sempre *sospesi* dei granuli di ematosina. La presenza dell'ematosina è infatti un reperto costante non solo nei vecchi, ma eziandio nei giovani e nei bambini; però mentre nei primi i granuli sono sempre in grande quantità, nei secondi, ed ancor più nei bambini, sono di solito scarsi. È inesatta la frase che i granuli stanno sospesi nel liquido, perocchè è anzi molto raro che essi siano liberi; una gran parte sono imprigionati nel protoplasma delle cellule linfatiche, che si trovano nei canali, ed è perciò facile, imprimendo al preparato qualche movimento, vederli rotolare insieme all' intera cellula; e molti altri sono racchiusi nelle cellule connettive fisse, che, o sono applicate alla superficie interna della guaina linfatica, o fanno parte dell'avventizia connettiva dei vasi.

Pertanto, allorchè l'ematosina si trova in modica quantità, si può considerare come normale. Ma in alcuni casi i granuli si trovano in quantità straordinariamente grande, e formano degli ammassi, circondati da un sottile strato di protoplasma, che talora otturano quasi completamente il lume dei canali, e in tal caso, massime se ciò si verifica in persone giovani, non si può a meno di attribuirvi una significazione patologica.

Donde ha origine l'ematosina sì nei casi normali che patologici?

Stein, discepolo di Virchow, in un lavoro pubblicato nel 1858 [1], sostenne che l'ematosina si produce mediante una metamorfosi dei granuli di adipe delle pareti dei vasi. — Io ritengo però assai più verosimile che l'ematosina sia invece il risultato di una metamorfosi dei globuli

[1] DANIEL V. STEIN. Nonnulla de pigmento in parietibus cerebri vasorum obvio. — Diss. inaug. Dorpat.

sanguigni usciti dai loro vasi, e ciò sarebbe provato prima di tutto da ciò, che i granuli di ematosina presentano nessuna delle reazioni chimiche proprie degli adipi; in secondo luogo dal fatto, che la presenza di una straordinaria quantità di ematosina, negli spazi perivascolari, io l'ebbi appunto a verificare in individui, nei quali esisteva una disposizione al trapelamento dei globuli dai vasi per stasi del sistema venoso, ed una tendenza alla rottura dei vasi per alterata nutrizione delle loro pareti.

Ecco infatti i casi da me trovati di straordinario accumulo di ematosina nei canali perivascolari:

1.° — In un individuo d'anni 34, affetto da porpora emorragica, il quale, oltre alle numerose macchiette emorragiche della cute, aveva pure molte emorragie capillari nelle intestina e nelle meningi.

2.° — In 5 pellagrosi, i quali, come è noto, vanno molto soggetti agli stravasi sanguigni.

3.° — In 6 individui affetti da malattie polmonari o cardiache, con inceppamento del circolo.

4.° — In altri 8 individui, la più parte alienati, che presentavano all'epoca della morte, o avevano avuto poco tempo prima, forme scorbutiche più o meno gravi.

Questa trasformazione dei globuli sanguigni in granuli di pigmento entro cellule avrebbe un perfetto riscontro in quanto si osserva intorno ai focolai emorragici, nel midollo delle ossa, nella milza, ecc.

È pure frequente (io l'osservai in 10 casi) nei vasi cerebrali una forma di pigmentazione analoga a quella, che riguardo alla pia meninge venne descritta da Virchow. — Esaminando al microscopio un vaso sanguigno in tal modo alterato, lo si vede sparso, talora per lunghi tratti, da numerose sottili e lunghe striscie di color caffè, rette o serpentine, semplici od anche ramificate, poste ordinariamente in direzione parallela all'asse del vaso, le quali attentamente osservate appaiono costituite da cellule connettive allungate, cariche di fini granuli di pigmento, come appunto si osserva nella pia madre, nella coroidea, ecc. Le parti del parenchima cerebrale, dove più frequentemente si osserva questa forma di pigmentazione, sono i talami ottici ed i corpi striati. Le cellule in tal modo pigmentate o stanno immediatamente all'interno della guaina linfatica, op-

pure, e ciò è più frequente, appartengono all'avventizia connettiva, di cui sono provveduti i vasi cerebrali di un calibro un po' considerevole.

Virchow e Kölliker descrissero col nome di *aneurysmata spuria* una alterazione dei vasi del cervello, che consiste in irregolari sinuosità dell'avventizia, entro le quali sono ammassati globuli sanguigni e corpuscoli linfatici. — Io trovai nessun caso, che veramente corrispondesse agli aneurismi spuri, quali sono descritti dai nominati autori; osservai invece moltissimi casi, in cui i canali perivascolari erano per tratti più o meno lunghi dilatati e zeppi di globuli linfatici. Nelle mie note trovo descritto tale reperto in 20 casi. È degno di rimarco, che la massima parte di questi si riferiscono ad individui molto deperiti per lunghe malattie esaurienti, come cachessie, suppurazioni, carie, ecc. Non di rado le cellule linfatiche, in tal modo accumulate, subiscono la degenerazione adiposa, ed allora si presentano sotto forma di grandi cellule granulose a nucleo invisibile, che ricoprono e nascondono il vaso sanguigno, e distendono spesso enormemente la guaina perivascolare. Io verificai tale accumulo di cellule degenerate specialmente attorno ai focolai apoplettici od a neoplasmi del cervello, e qualche volta eziandio in prossimità a piastricelle calcaree, che otturavano il lume dei canali.

È frequentissima nell'avventizia linfatica dei vasi cerebrali la degenerazione calcarea. Negli adulti io la riscontrai in circa la metà dei casi, e nei bambini in un terzo. Essa si presenta sotto forma di piastricelle, o di globi rotondi od ovali, del diametro di 30 μ a $^{3}|_{10}$ o $^{4}|_{10}$ di millimetro, molto rifrangenti la luce, e solubili cogli acidi cloridrico e solforico, dando luogo con quest'ultimo a cristalli aghiformi di solfato di calce. Spesso le piastricelle incrostano estesi tratti dei vasi. Le località del cervello, ove tale alterazione è frequente, sono i corpi striati ed i talami ottici. La degenerazione calcarea della guaina linfatica io la riscontrai sempre associata alla stessa alterazione della tonaca muscolare, nella quale, anzi, l'incrostazione era di solito molto più estesa.

Riscontrandosi la degenerazione calcarea in ogni età, in individui di costituzioni svariatissime, e non trovandosi essa associata piuttosto ad alcune che ad altre malattie, parmi se ne possa arguire, che essa non ha alcuna significazione patologica speciale. Probabilmente è legata soltanto a quella disposizione a determinare nel loro seno la precipitazione dei sali calcari del sangue, che è comune in quasi tutti i tessuti normali e patologici della cavità cranica.

Menzionerò da ultimo, sebbene per osservazioni mie dirette non la conosca, fra le alterazioni, che più o meno direttamente interessano i canali perivascolari, la così detta degenerazione *ialoide*. È alterazione assai rara, essendosene finora descritti, riguardo ai vasi del cervello, tre soli casi, il primo da Billroth [1], e gli altri due da Arnd [2]. In due di tali casi la degenerazione aveva esordito nell'avventizia connettiva, e da questa si era diffusa alle altre membrane dei vasi; in uno aveva invece interessato dapprima la tonaca muscolare ed intima dei vasi, d' onde si era diffusa in alcuni punti della guaina linfatica. — Nelle membrane, che ne vengono affette, cominciano a farsi oscuri od affatto indistinti i nuclei; poi il tessuto assume un aspetto omogeneo; da ultimo prende un aspetto vitreo o trasparente, quale si osserva nella degenerazione amiloide. — Colla soluzione iodo-iodurata la sostanza ialoidea assume un'intensa colorazione gialla, la quale in alcune parti persiste anche col-l'aggiunta dell'acido solforico, mentre in altri punti qua e là sparsi l'aggiunta di tale acido determina un leggero arrossamento ed abbrunimento.

Per una più dettagliata descrizione di tale alterazione vedansi i citati lavori di Arnd e Billroth.

VII.

Fra le affezioni, che più direttamente interessano i canali perivascolari delle meningi e del cervello, havvi la *tubercolosi meningea*. In tale affezione i granuli tubercolari sono, in totalità, o per la massima parte, situati a ridosso dei vasi sanguigni, e precisamente tra la tonaca muscolare e l'avventizia linfatica. — Rindfleisch, che pel primo osservò questo fatto, così descrive la disposizione dei tubercoli meningei: « Se si osserva un ramo arterioso, si vede che nella parte più grossa di esso i tubercoli sono situati lateralmente, mentre nella parte sottile e nei capillari costituiscono varicosità fusiformi, che li circondano. » Simile di-

---

(1) Archiv der Heilkunde, 1862.

(2) VIRCHOW's. Archiv. Bd. 41, 1870. Idem, Bd. 49.

sposizione dei tubercoli venne dal Rindfleisch, e più tardi dal Virchow, osservata anche nella corteccia del cervello.

Qual'è l'istogenesi di queste granulazioni tubercolari?

Su tale argomento vi hanno le più diverse dottrine, le quali però, volendo solo tener calcolo di quelle discusse fra i più moderni istologi, si ponno riassumere nelle seguenti due:

Secondo gli uni, le granulazioni tubercolari hanno un'origine affatto locale mediante proliferazione degli elementi preesistenti nei tessuti affetti (corpuscoli connettivi, epiteli, endoteli).

Secondo l'altra dottrina, che è come un corollario degli studi di Cohnheim sull'infiammazione e suppurazione, i tubercoli sarebbero formati dai leucociti trapelati dalle pareti dei vasi.

Ambedue queste dottrine essendo appoggiate ad accurate osservazioni ed argomenti teorici di molto valore, parmi si debba per necessità concludere, che mentre nè l'una nè l'altra bastano da sole a spiegare l'istogenesi della tubercolosi miliare, una parte di vero vi sia in ambedue.

Ciò parmi venga dimostrato dalla seguente osservazione, da me raccolta nel nostro spedale.

Campari Cesare, d'anni 28, veniva accolto nel nostro spedale il 25 Marzo 1870. Collocato nella sala U, si rilevò all'esame quanto segue:

Scheletro alto, ben sviluppato, grande dimagramento, color pallido-terreo della cute; torpore intellettuale assai grande, sicchè non fu possibile avere da lui alcun schiarimento intorno ai precedenti della malattia. Alle molte domande indirizzategli intorno alle attuali sue sofferenze, risponde colle sole parole: *ho gran mal di capo*, e porta in pari tempo le mani alla fronte, e rimane fermo a quella posizione per più ore.

All'esame del petto null'altro si rileva che poca sonorità, mormorio respiratorio assai debole, ed alcuni rantoli sibilanti e crepitanti fini in tutto l'ambito del petto.

Normali sono i toni ed i diametri del cuore.

Il ventre è alquanto meteoristico, ma del resto nessun sconcerto viscerale vi si può rilevare.

Calore di qualche frazione di grado superiore al normale ($37\ ^{2}/_{5}$ a $37\ ^{4}/_{5}$); respirazione un poco accelerata (atti respiratori 28 al minuto); polso lentissimo (50 battute al minuto); midriasi destra, miosi sinistra.

Riguardo agli antecedenti, solo fu possibile sapere, che la malattia aveva avuto principio da soli 8 giorni, e che prima d'allora il Campari era stato perfettamente sano.

La diagnosi fatta fu di meningite; stante la prevalenza delle forme cerebrali, i sintomi di petto passarono quasi inosservati.

Per circa 10 giorni lo stato dell'infermo non presentò alcun notevole cambiamento,

il polso si mantenne sempre assai lento, e il calore fu ognora pressochè normale. Verso l'undecima giornata si manifestò ad intervalli delirio tranquillo, comparve leggiera rigidità dei muscoli della nuca, la temperatura si elevò di circa un grado, la frequenza del polso giunse a 70, si manifestarono sudori profusi, diventò assai celere la respirazione, di poi s'aggiunsero contratture degli arti, e massime del braccio sinistro, paralisi degli sfinteri, midriasi in ambedue gli occhi da ultimo coma, e il giorno 7 aprile avvenne finalmente la morte.

Autopsia — fatta l'8 aprile 20 ore dopo la morte:

Cadavere molto emaciato, adipe sotto-cutaneo atrofico, ventre rigonfio per meteorismo, muscoli di color rosso-cupo, asciutti.

Ossa del cranio molto spesse: diploe abbondante, ricca di sangue; dura madre ispessita, tenacemente adesa al cranio tanto in corrispondenza della base che della volta, sue vene turgide di sangue; seno sagittale pieno di sangue, in massima parte coagulato; granulazioni del Pacchioni molto ingrossate: aracnoidea della superficie convessa degli emisferi intorbidata; siero sotto-aracnoideale molto abbondante, di color bianchiccio.

La pia madre, sì del cervello che del cervelletto e midollo allungato, presenta un'iniezione venosa assai forte, ed è dappertutto molto opaca, e leggermente ispessita. L'opacamento è più che altrove rilevante ai lobi frontali ed alla parte anteriore dei lobi temporali, e sopratutto in vicinanza della scissurra longitudinale degli emisferi. La medesima membrana si svolge con qualche difficoltà dalle circonvoluzioni cerebrali, ed in molti punti il distacco avviene con lacerazioni della sostanza corticale, molti frammenti della quale rimangono aderenti all'interna superficie della meninge.

Esaminando poi la pia madre con molta attenzione, la si vede tempestata da numerosissime punteggiature di color bianchiccio, di cui molte rilevate in modo, da formare assai fine granulazioni, le più grosse delle quali hanno il volume di un grano di miglio. Queste punteggiature o granulazioni presentano ora contorni ben delimitati, ora invece hanno tutto all'intorno un'areola bianchiccia, che passa gradatamente nel circostante tessuto della pia madre apparentemente non alterato. — Le granulazioni migliariformi sono specialmente copiose ai lobi frontali e temporali; ve ne ha però in maggiore o minore quantità sulla pia madre di ogni regione del cervello, nonchè del cervelletto, e del midollo allungato. Le granulazioni medesime, poi, si osservano assai più spiccate e numerose sulla parte della pia madre nascosta nei solchi separatori delle circonvoluzioni. — Con un attento esame ad occhio nudo, e meglio ancora con una lente, si può inoltre rilevare, che, tanto le punteggiature che le granulazioni, sono con regola quasi generale situate lungo il decorso dei vasi sanguigni. — In corrispondenza ai punti, ove le granulazioni meningee sono più copiose, si scorgono alcune rare granulazioni bianco-gialliccie anche negli strati superficialissimi della corteccia cerebrale. — Sezionando in ogni direzione il cervello, nessuna traccia di granulazioni può riscontrarsi nell'interno dell'organo. — Del resto il parenchima cerebrale apparve in generale ricco di sangue, sensibilmente rammollito, massime in vicinanza ai ventricoli laterali, ed infiltrato di siero. — Ventricoli laterali dilatati, e contenenti circa due cucchiai di siero torbido per ciascuno; ependima ispessito, opacato e rugoso. I plessi coroidei, molto vascolarizzati, contengono numerose cisti, e concrezioni calcaree. — Terzo e quarto ventricolo dilatati; loro ependima ispessito e molle. Glandola pineale atrofica e piena di concrezioni calcaree.

Torace. — Circa 60 grammi di siero torbido nel pericardio. — Adipe sotto-pericardico scarso, ed in metamorfosi gelatinosa. — Cuore di normale grandezza e forma; miocardio di color rosso-bruno; grossi coaguli sanguigni molli nelle orecchiette, coaguli in massima parte fibrinosi nei ventricoli; leggier ispessimento dell'endocardio del ventricolo sinistro e delle valvole mitrali. — Varie piccole piastre da ateroma all'origine dell'aorta.

Molte aderenze antiche in ambe le pleure. — Polmoni espansi, e di color bruno per copiosa deposizione di pigmento. Praticate varie sezioni verticali tanto del polmone destro che del sinistro, il loro parenchima appare in totalità assai iperemico, e le superfici di sezione si presentano per ogni dove tempestate da una immensa quantità di granulazioni grigiastre, semi-trasparenti, dure, della grossezza massima di un grano di miglio, la maggior parte rilevate dal circostante tessuto polmonare, e così copiose, che è ben raro trovare una superficie dell'estensione di un centimetro quadrato, la quale ne sia affatto esente. — Mucosa dei bronchi, massime dei più piccoli, molto iperemica, tumefatta, e coperta da uno strato di essudato catarrale.

Addome. — Stomaco disteso da gas; sua mucosa alquanto iperemica, e rivestita da molto muco gelatinoso. — Tonache intestinali pure dilatate, e assottigliate; follicoli solitari dell'ileo, e massime delle parti di esso prossime al cieco, notevolmente ingrossati; iperemia a chiazze qua e là sparse della mucosa del crasso. — Fegato molto voluminoso, e di color rosso-giallastro per abbondante infiltrazione adiposa; anch'esso presenta qua e là sparse alcune granulazioni grigio-giallognole, della grossezza media di un grano di canape, irregolarmente sparse entro il parenchima dell'organo, col quale sono più intimamente connesse che non le granulazioni del polmone. — Milza di due volte circa più grossa del normale, molle, con corpuscoli malpighiani ben visibili. — Nessun'alterazione meritevole di rimarco offersero gli altri visceri.

Osservazioni microscopiche. — Le granulazioni della pia madre, esaminate a fresco mediante dilacerazione in liquido indifferente, appaiono costituite: — 1.° da cellule del diametro di 6 a 10 μ a protoplasma trasparente, fornite di 1 o 2 nuclei piuttosto piccoli, cellule pertanto simili ai globuli bianchi del sangue; — 2.° da cellule tondeggianti, del diametro di 10 a 20 μ, a protoplasma granuloso, e nucleo d'ordinario eccentrico; queste cellule si direbbero forme di passaggio da quelle descritte al numero 1° alle seguenti; — 3.° da grandi cellule che raggiungono perfino il diametro di 60 μ, a protoplasma pure granuloso, e fornite di 2-4-6 e fino 15 nuclei. — Insieme a questi elementi notasi poi buon numero di altre cellule grandi, appiattite, sottili a guisa di sottilissime laminelle, perfettamente come le cellule endoteliche (endotelio della pia madre?); infine altre cellule, che perciò solo differiscono dalle anzidette, che hanno in totalità od in parte l'aspetto granuloso, e sono fornite di 1-2-3 e più nuclei, come quelle descritte al numero 3°, e che pertanto si direbbero forme di passaggio dalle cellule endoteliche alle cellule a protoplasma granuloso, ad 1 o molti nuclei.

Sottoponendo poi all'esame microscopico dei pezzetti di pia madre si rileva che la di lei superficie interna è quasi dappertutto, anche ove apparentemente è sana, sì nel cervello che nel cervelletto e midollo allungato, rivestita da uno strato di cellule granulose a nucleo unico o molteplice, le quali sono in alcuni tratti regolarmente disposte quasi come un rivestimento epiteliare. In alcuni punti sono accumulate in grandissima quantità, e formano le descritte punteggiature o granulazioni, le quali si trovano molto più di frequente, non però costantemente, all'intorno dei vasi. — Dove l'accu-

mulo di cellule è mediocre, si può osservare che le piccole granulazioni stanno fra la guaina linfatica e le pareti proprie dei vasi sanguigni; ma tali rapporti non si ponno rilevare ove l'accumolo di cellule è assai grande. A partire dalle granulazioni, però, gli spazi perivascolari meningei sono per lungo tratto occupati da cellule a protoplasma granuloso mono-o polinucleate.

Le granulazioni, trovate alla superficie della corteccia cerebrale, offersero all'esame gli stessi elementi che le granulazioni meningee, eccetto che vi mancavano le cellule appiattite liscie o granulose.

Merita una speciale attenzione il reperto microscopico relativo agli spazi perivascolari del cervello. Pressochè tutti i vasi estratti con una pinzetta dalle diverse regioni del cervello (circonvoluzioni, centro ovale, talami ottimi, corpi striati, cervelletto ecc.), e specialmente quelli tolti da regioni prossime a parti della pia madre più ricche di granulazioni, presentavano gli spazi linfatici notevolmente dilatati, e, al pari di quelli delle meningi, zeppi di cellule affatto simili a quelle delle granulazioni tubercolari, e dove prevalevano le grandi cellule granulose, dove le piccole a protoplasma trasparente. In alcuni rami vascolari l'accumulo di cellule era così grande, che il diametro degli spazi linfatici superava di 2 o 3 volte la media normale; in nessun punto, però, esistevano circoscritti ammassi di cellule, tali da formare granulazioni visibili ad occhio nudo. Quasi in tutti i vasi del parenchima cerebrale, come nei vasi delle meningi, le cellule fusiformi, od appiatite e larghe, formanti l'avventizia, erano tumefatte e granulose, ed alcune erano fornite di 2-4 e più nuclei.

Riguardo alle granulazioni, di cui erano gremiti i polmoni, mi limiterò a dire, che il risultato dell'esame microscopico delle medesime fu la conferma della diagnosi, già fatta, di tubercolosi miliare acuta. Le granulazioni del fegato risiedevano nel connettivo interlobulare, e constavano esclusivamente di cellule embrionali tondeggianti o fusate.

Questa osservazione, la quale peraltro, eccettuate alcune particolarità da me rilevate, corrisponde al quadro di tutte le tubercolosi miliari delle meningi, può offrire argomenti tanto per chi volesse provare l'origine locale dei tubercoli, come per chi intendesse dimostrare, che i tubercoli sono formati dai globuli bianchi del sangue, trapelati dalle pareti dei vasi. E invero, se a favore dei primi potrebbesi accampare l'esistenza delle forme di passaggio dagli elementi, che normalmente si trovano nella pia madre ed intorno ai vasi del cervello (cellule connettive tondeggianti, fusiformi, ed appiattite e larghe), alle cellule delle granaluzioni tubercolari, non che la molteplicità dei nuclei dei menzionati elementi, e ciò col riscontro dei risultati delle numerose osservazioni, colle quali da Virchow a Stricker si provò che in tutti i tessuti può aver luogo nuova formazione di elementi per scissione dei preesistenti, — a vantaggio dei secondi starebbe invece la rapida diffusione del processo in molti or-

gani contemporaneamente; il quasi costante immediato rapporto delle granulazioni coi vasi; la perfetta somiglianza di molti degli elementi formanti i tubercoli, ed accumulati lungo i canali perivascolari, coi globuli bianchi; ed infine la dimostrata capacità dei globuli bianchi ad uscire dai vasi.

Vero è, però, che nessuno di questi argomenti equivale ad una dimostrazione anatomica del fatto, e che, anzi, a ciascuno di essi si potrebbe contrapporre un'obbiezione; ma nel loro insieme sono indubbiamente di molto valore. Si aggiunga, che riguardo alla tubercolosi del fegato, se esatte sono le osservazioni di Schüppel, potrebbe ormai dirsi dimostrato, che gli elementi dei tubercoli siano forniti dal sangue. In un fegato affetto da tubercoli Schüppel [1] osservò, che i capillari intra-acinali delle parti affette, ed anche di punti in apparenza sani, erano sfiancati da cellule ad uno o più nuclei, simili a quelle che formavano i tubercoli, che egli chiama *cellule tubercolari*.

Io devo dire per altro di aver fatto ripetute ricerche, per vedere se un fatto simile esistesse anche nelle meningi e nel cervello, ma con risultato negativo; io ebbi solo ad osservare un generale aumento notevole dei globuli bianchi del sangue.

Dovendosi adunque riconoscere una parte di vero in ambedue le esposte dottrine, l'istogenesi dei tubercoli potrebbe essere nel seguente modo spiegata: il primo sviluppo avviene per deposizione di globuli bianchi del sangue, i quali però, essendo in modo incognito alterati, pervertiscono anche la nutrizione degli elementi dei tessuti, coi quali vengono a contatto, e da ciò il morboso moltiplicarsi degli uni e degli altri.

La rapida diffusione del processo tubercolare nella pià madre e nel cervello fors'anche devesi in parte al trasporto degli elementi da un punto all'altro per mezzo dei canali perivascolari. Il reperto da me descritto darebbe fondamento anche a tale ipotesi.

VIII.

Dopochè per le ricerche di Recklinghausen [2] e di Koester [3] parve dimostrato che certi tumori ponno svilupparsi dai linfatici, e più proba-

(1) WAGNER'S. Archiv der Heilkunde, 1870.
(2) GRAEFE'S. Archiv für Ophthalm., 1864, Bd. XII.
(3) VIRCHOW'S. Archiv, Bd, 40, S. 468.

bilmente dal loro endotelio, gli anatomo-patologi fecero osservazioni allo scopo di determinare se anche i canali perivascolari, organi che nel cervello, ed in parte anche nelle meningi, fungono da linfatici, prendono parte allo sviluppo e diffusione dei neoplasmi. Due soltanto, però, sono le osservazioni che finora vennero pubblicate su tale argomento, l'una di Bizzozero, l'altra di Eberth.

Il primo [1] descrisse un caso di sarcoma a cellule rotonde del cervello, nel quale i vasi del parenchima cerebrale circostante alla neoformazione offrivano gli spazi linfatici dilatatissimi e ripieni da ammassi di cellule in tutto simili alle cellule del tumore. Il diligente studio del caso fece inclinare l'autore ad ammettere che gli elementi del neoplasma derivassero dalla moltiplicazione delle cellule degli spazi linfatici.

Eberth [2] avrebbe osservato svilupparsi una neoformazione epiteliare della guaina linfatica dei vasi della pia madre e dalla corteccia del cervello. Questa osservazione, per altro, ha per fondamento principale il fatto, ammesso da Eberth, ma dalle osservazioni mie e di altri contradetto, che esista un rivestimento epiteliare (peritelio) sulla faccia esterna della guaina linfatica.

Pertanto, avendosi tuttora assai incompleta ed incerta conoscenza del modo di comportarsi dei canali linfatici perivascolari nello sviluppo e diffusione delle neoformazioni, parmi di non poco interesse offrire un'esatta descrizione di un caso di sarcoma generalizzato, da me raccolto, nel quale il primitivo sviluppo dei numerosissimi focolai sarcomatosi del cervello aveva luogo appunto entro i canali perivascolari.

Porta Carlo, d'anni 47, infermiere addetto all'ospedale di Pavia, entrava nella sala U dell'ospedale stesso il giorno 12 agosto 1869.

Risulta dall'anamnesi, che sebbene egli abusasse spesso di alcoolici e della venere, prima che avesse principio l'attuale malattia non aveva sofferto che passaggieri disturbi; e che per l'intelligenza e per l'attività, che dimostrava nel disimpegno dei propri uffici, era tenuto in concetto di ottimo infermiere.

Tre mesi prima che fosse accolto nella sala U, si disse in causa di grave dispiacere domestico, cominciò a perdere l'abituale sua ilarità, a lagnarsi di un continuo

---

(1) Loco citato.

(2) Zur Entwickelung des Epithelioms (Cholesteatoms) der Pia und der Lunge. — VIRCHOW'S. Arch. Bd. 49, S. 51, 1869.

malessere, di affievolimento delle forze, e tratto tratto di dolori articolari ed alla gola; più tardi, essendosi aggiunto tosse e febbre preceduta da freddo ricorrente ad accessi di tipo irregolare, dovette cessare dal lavoro e chiedere l'opera di un medico. — La cura fatta pare che tornasse giovevole, perchè, arrestata la febbre e scemati i dolori articolari, il paziente potè dopo 10 giorni ritornare al servizio. — Però egli era tuttora assai deperito, soffriva ambascia alla più lieve fatica, e continuava a lagnarsi di dolori alla gola, con difficoltà al deglutire. Nel corso delle due o tre settimane che il paziente ancora rimase al servizio dell'ospedale, andò gradatamente dimagrando, ed assumendo un aspetto cachettico, e diventò alla fine così esausto di forze, che sebbene non fossero insorti altri sconcerti, dovette rinunciare a qualunque fatica. — Stette a casa in riposo tre o quattro giorni, e quindi chiese d'esser ricoverato nell'ospedale.

All'esame, istituito il giorno stesso del suo ingresso nella sala, si rilevò: tumefazione rilevante della tiroidea; atti respiratori un po' più frequenti del normale (26 respirazioni al minuto); diminuzione di sonorità e respirazione aspra ad ambedue gli apici polmonari; area dell'ottusità cardiaca leggierissimamente aumentata nel senso della larghezza; urto della punta del cuore visibile al 5° spazio intercostale, un centimetro all'interno della linea papillare verticale; primo tono sulla punta accompagnato da leggier soffio, secondo tono sulla polmonare leggiermente accentuato.

Al ventre null'altro si notò che un po' di meteorismo.

La temperatura era all'ascella di 38° C.; il polso della radiale dava 90 battiti al minuto.

L'intelligenza del paziente era del resto per nulla affatto alterata, dimodochè egli stesso fece una precisa relazione della sua malattia e dei suoi antecedenti, e rispondeva a qualunque questione gli venisse fatta. — La sensibilità tattile e dolorifica era del pari ben conservata in ogni parte della cute. — Eccettuata la generale debolezza muscolare, non si notavano sintomi che accennassero all'esistenza di disordini della motilità.

L'infermo rimase nello stato descritto per tre o quattro giorni, ma poi volse rapidamente al peggio. — L'intelligenza divenne più ottusa, insorse delirio; la generale debolezza arrivò a tal grado che a stento riesciva a porsi a sedere, tuttavia durante il delirio discendeva talvolta dal letto, e camminava a passo franco per la sala. — Dopo altri due o tre giorni comparve paralisi dello sfintere vescicale, la debolezza muscolare si fece alquanto più sensibile agli arti del lato destro, e s'aggiunse midriasi. Sotto lo stimolo della luce la pupilla restringevasi ancora, ma dilatavasi dopo, sebbene continuasse l'azione della luce. Malgrado il progressivo aggravarsi dello stato dell'infermo, sembrava che l'esito della morte non fosse molto prossimo; quando la dispnea, che per la tumefazione della tiroidea già in modico grado esisteva, all'improvviso la sera del 6 agosto si aggravò al massimo grado, la respirazione si fece sibilante, il paziente divenne cianotico, e morì la mattina del giorno 27, presentando tutto il quadro della morte per soffocazione in causa di stenosi laringea o tracheale.

Negli ultimi istanti di vita l'intelligenza era bensì offuscata, ma egli riesciva ancora, sebbene con qualche stento, a riordinare le idee; riconosceva le persone a lui già note, e commovevasi alla vista dei figli suoi.

Autopsia — eseguita 24 ore dopo la morte:

Abito esterno. — Corpo di media statura, molto denutrito; scheletro ben conformato; cute floscia, di color giallo-sporco; pannicolo adiposo quasi completamente

scomparso, il poco adipe residuante appare di color giallo; muscoli di color rosso-cupo, asciutti.

Capo. — Ossa del cranio di medio spessore, con diploe scarsa e molle. Sulla parete interna del parietale destro, in prossimità alla sutura sagittale, notansi tre infossature tondeggianti, del diametro di 1 1/2 a 2 centimetri, in corrispondenza delle quali le lamine craniche sono sottilissime, e formano verso la superficie esterna una leggera rilevatezza. Due eguali infossature si riscontrano nel parietale sinistro in vicinanza al suo angolo posterior-superiore, nelle quali stanno innicchiati altrettanti tumoretti attaccati alla dura madre. — Questa presenta aderenze assai tenaci alla volta cranica, non solo in corrispondenza alle suture, ma anche in corrispondenza alle gobbe parietali, ed in vicinanza delle suddescritte infossature. — Injezione venosa assai forte tanto della dura che della pia meninge. — Granulazioni del Pacchioni notevolmente ingrossate. — Siero in quantità considerevole negli spazi sotto-aracnoidei. — La pia madre è in totalità lievemente opacata per infiltrazione sierosa, e sulla convessità degli emisferi, lateralmente al solco divisore, pel tratto di due a tre centimetri è ispessita ed affatto opaca. Qua e là irregolarmente sparsi sulla medesima si riscontrano da 15 a 20 bitorzoletti, del volume di un grano di miglio ad un cece, di color bianco-rossigno, circondati da un'areola rosso-bruna per stravasi di sangue; molti di tali bitorzoletti si innicchiano nella sostanza cerebrale. — Il cervello è alquanto più molle del normale, e ricco di punteggiature vascolari. Sezionandolo in varie direzioni, lo si scorge tempestato da una grandissima quantità di nodi della grossezza di granuli appena visibili, fino ad una grossa noce. Di tali nodi del volume di una noce, io ne riscontrai uno entro la sostanza bianca del lobo medio dell'emisfero sinistro, appena al di sotto della sostanza corticale della superficie superiore del lobo medesimo; un altro in una località corrispondente del lobo destro; un terzo al lobo medio destro, ma in vicinanza al suo piano inferiore, e questo era così superficiale, che, quando si volle levare la pia meninge, il sottilissimo strato di sostanza grigia, che lo copriva, si ruppe, ed il neoplasma si distaccò, lasciando un'irregolare infossatura. Gli altri nodi di minor volume erano sparsi affatto irregolarmente nelle varie regioni del cervello, ed indistintamente tanto nella sostanza corticale quanto nella midollare. Alcuni piccoli nodi trovansi anche entro i corpi striati, talami ottimi, peduncoli cerebrali e perfino nel nodo. Il cervelletto ne contiene una quantità relativamente assai minore del cervello. Molti di tali nodi sono circondati da sangue travasato e da un'area di sostanza cerebrale di color giallo e rammollita, ed hanno quindi l'apparenza di focolai apoplettici. — Nel cervello null'altro macroscopicamente si riscontra che meriti una speciale considerazione.

Collo. — La tiroidea presenta un volume di circa 4 volte maggiore del normale, e tale aumento di volume è dato in parte dalla presenza di cisti colloidee e di cisti calcaree, ed in parte da una neoformazione, la quale non ha confini ben delimitati, ma va gradatamente confondendosi col tessuto della glandola. Il tessuto proprio della neoformazione presenta al taglio una piuttosto forte resistenza, e la superficie di sezione appare liscia, di color bianco-rossigno alla periferia, e di color giallognolo nel mezzo. — Spaccata la laringe e la trachea, si presenta un tumoretto della grossezza di una nocciuola, attaccato mediante un corto peduncolo alla parte anteriore dei due primi anelli della trachea; la mucosa di tutto il canale tracheo-bronchiale è iperemica, ispessita, molle e coperta da un sottile strato di muco. Nel punto, ove ha sede il tumore, il lume della trachea è perciò quasi completamente otturato.

Petto. — I polmoni presentano scarse antiche aderenze al torace, e sono espansi ed areati; il lobo superiore del polmone sinistro, ed i lobi superiori e medi del polmone destro contengono ciascuno da 15 a 20 tumoretti, del volume di un grano di miglio ad una noce, duri al taglio, e di color grigiastro, o grigio-giallognolo. Il lobo inferiore di ambedue i polmoni è di colore rosso-oscuro per intensa iperemia.

Cuore alquanto più grosso del normale, per ipertrofia delle pareti del ventricolo destro, e rivestito di adipe gelatinoso. Sezionato, e messe allo scoperto le cavità, si scorge che non solo nello spessore del miocardio di ambedue i ventricoli, ma nell'endocardio, nei muscoli papillari, ed in una valvola mitrale, vi hanno numerosi nodi di apparenza identica a quella dei polmoni, però in generale di minor volume.

Addome. — Quasi tutti i visceri addominali, cioè fegato, milza, reni, intestina, mesenterio, sono disseminati di nodi, di volume, colore e consistenza eguale a quelli trovati nei polmoni, cuore, cervello. — Del resto null'altro nell'addome si riscontra, che meriti di esser notato.

Osservazioni microscopiche. — Credo superfluo fare una dettagliata descrizione microscopica dei nodi, che trovansi nei visceri del petto e dell' addome, riguardo ai quali mi limiterò a dire, che tutti offersero i caratteri del sarcoma a cellule rotonde e fusiformi; e passo quindi senz'altro ad esporre il reperto microscopico relativo ai vasi cerebrali, ed ai nodi del neoplasma delle meningi e del cervello.

All'esame per dilacerazione di uno qualunque dei descritti nodi, si riscontrano seguenti elementi: — 1.° Cellule fusiformi, della lunghezza media di 40 a 50 μ, fornite di un nucleo ovale. — 2.° Cellule rotonde, del diametro medio di 10 a 15 μ, costituite da un grosso nucleo, circondato da scarso protoplasma. — 3.° Cellule pure rotonde, ma più grandi delle precedenti, aventi cioè un diametro medio di 15 a 25 μ, contenenti una maggiore o minor quantità di granuli adiposi addensati intorno al nucleo. — 4.° Vasi di nuova formazione, i quali per altro, non si trovano che nei più grossi nuclei.

Nelle areole di sostanza cerebrale rammollita, circondante i nodi di data più antica, si notano: granulazioni adipose sparse, ammassi di granuli (corpi granulosi di Gluge), grandi cellule contenenti globuli di sangue più o meno alterati.

Esaminando i vasi, che da regioni della pia madre, su cui hanno sede dei nodi penetrano nelle circonvoluzioni, ed i vasi della sostanza cerebrale in vicinanza ai focolai del neoplasma, si osserva che entro gli spazi linfatici perivascolari di molti di essi vi hanno delle cellule fusiformi e rotonde, perfettamente eguali a quelle che costituiscono gli stessi nodi del neoplasma. Tali elementi occupano talvolta lunghissimi tratti degli spazi linfatici perivascolari, senza alterarne in verun modo la forma; spesso invece l'accumulo delle cellule dà luogo a dilatazioni globose o fusiformi di varia grandezza, le quali sono evidentemente dei rudimenti di altrettanti focolai del neoplasma.

Prendendo poi in esame, estraendoli intatti colla pinzetta, qualcuno dei più piccoli nodi, è facile constatare, che essi trovansi sempre sulla continuazione di qualche vaso. In prossimità al piccolo focolaio l'accumulo degli elementi impedisce di discernere le tonache proprie dei vasi, ma mano mano allontanandosi si distinguono: all'interno il vaso sanguigno, pieno di globuli spesso alterati, tutto all'intorno del vaso uno strato degli elementi del sarcoma, ed all'esterno la guaina linfatica, la quale talvolta conservasi intatta anche in corrispondenza della parte più grossa del focolaio.

Lo studio su sezione di pezzi di cervello induriti, con entro dei nodi di diverso

periodo di sviluppo, rese manifesto: — 1.° Che i nodi di recente formazione constavano di un semplice accumulo di cellule rotonde e fusiformi, e mancavano di vasi. — 2.° Che nei focolai di data più antica di elementi tendevano a disporsi più regolarmente assumendo una tessitura analoga a quella del sarcoma fascicolato, e che in questi esistevano dei vasi sanguigni neoformati ed irregolarmente disposti.

Il caso da me ora descritto non è privo di importanza clinica, inquantochè dimostra, come possano esistere guasti estesissimi del cervello senza dar luogo a sconcerti mentali non solo, ma quasi senza recare sconcerti di sorta all'organismo. Si è veduto infatti, che sebbene alcuni dei nodi del cervello fossero evidentemente di antica data, e che probabilmente molti avessero una data di varî mesi, tuttavia il paziente potè attendere ai suoi uffici fino a 2 o 3 settimane prima della morte, e conservò perfettamente intatta l'intelligenza fino agli ultimi giorni di vita.

Ma l'interesse di questo caso è essenzialmente anatomo-patologico, perchè pone in evidenza uno dei modi di diffusione dei neoplasmi nel cervello, che finora da nessuno venne osservato.

Egli è infatti evidente, che in questo caso la straordinaria diffusione del neoplasma del cervello avvenne, almeno in parte, per opera degli spazi linfatici perivascolari, mediante il trasporto degli elementi morbosi da un punto all'altro. Per tale trasporto di elementi si formavano dapprima dei semplici ammassi informi, che si appalesavano coi descritti rigonfiamenti degli spazi linfatici; quindi, per la proliferazione delle cellule e per lo sviluppo dei vasi, gli ammassi prendevano uno sviluppo indipendente, costituendo più tardi dei veri nodi di sarcoma.

Anche per questo caso, però, come per la tubercolosi, la contemporanea manifestazione di innumerevoli focolai sarcomatosi in pressochè tutti gli organi, caso del resto non raro nella storia dei neoplasmi, — lo svilupparsi dei focolai medesimi sempre lungo il decorso dei vasi, constatato nel cervello, — e dirò anche la molta somiglianza dei globuli bianchi del sangue colle cellule sarcomatose rotonde, — e le forme di passaggio da queste alle fusate, — tutto ciò, dico, fa pensare che anche la patogenesi dei sarcomi debbasi in parte ai globuli bianchi del sangue.

I fatti più importanti, da me esposti in questo lavoro, si ponno riassumere nelle seguenti:

Conclusioni

1.° I vasi linfatici cerebrali sono costituiti da canali limitati all'esterno da una sottilissima membranella, fornita di nuclei irregolarmente sparsi nel suo spessore, e conosciuta col nome di avventizia linfatica; — all'interno, dalle pareti dei vasi sanguigni, attorno ai quali l'avventizia si avvolge.

2.° L'ampiezza degli spazi linfatici perivascolari varia secondo: *a*) l'età degli individui; *b*) le diverse regioni del cervello; *c*) il diametro dei vasi sanguigni, in essi spazi contenuti:

a) Nei bambini l'ampiezza dei canali perivascolari è alquanto maggiore che negli adulti. — È probabile, però, che questa maggiore ampiezza dei canali perivascolari dei bambini dipenda da ciò, che in essi si trova quasi costantemente, ed assai diffusa, la degenerazione adiposa delle cellule, la quale alterazione è causa che gli spazi si dilatino talora enormemente.

b) Il *maximum* dell'ampiezza dei linfatici si riscontra agli emisferi; seguono in ragione decrescente i corpi striati, i talami ottici, il cervelletto, il nodo del cervello, la lamina cribosa.

c) L'ampiezza degli spazi linfatici perivascolari non è in ragione diretta del diametro dei corrispondenti vasi sanguigni, ma, stabiliti i dovuti rapporti, vi ha invece quasi un rapporto inverso.

3.° La rapida dilatazione dei vasi sanguigni del cervello (congestione cerebrale acuta) avviene a scapito dei corrispondenti spazi linfatici perivascolari, e viceversa la diminuzione del calibro dei vasi (anemia cerebrale) dà luogo ad un aumento dell'ampiezza dei canali perivascolari. — Questo fatto scioglie la quistione, tuttora controversa, della possibilità della congestione cerebrale acuta.

4.° Può contemporaneamente esistere una grande dilatazione, tanto dei vasi sanguigni, che degli spazi linfatici perivascolari; ma ciò si verifica sempre in individui, che in conseguenza di affezioni croniche cardiache o polmonari, sono disposti alle stasi venose ed alle trasudazioni

sierose. — In questi casi è d'uopo ammettere una diminuzione del volume del parenchima proprio del cervello, che equilibri l'aumento di volume delle due specie di vasi. — Nell'atrofia senile del cervello si riscontrano, infatti, insieme ad una notevole dilatazione dei vasi sanguigni, delle enormi dilatazioni e sinuosità dei canali perivascolari.

5.° L'edema generale o parziale del cervello è sempre associato ad una corrispondente anormale dilatazione degli spazi linfatici perivascolari.

6.° Nella patogenesi di quella singolare alterazione del cervello, designata da Durand-Fardel col nome di *état criblé*, hanno una parte importantissima gli spazi linfatici perivascolari (Bizzozero). — È probabile che le straordinarie dilatazioni dei linfatici, che dànno al cervello l'aspetto poroso, siano conseguenza di un'atrofia del tessuto cerebrale, nello stesso modo che la bronchiectasia è secondaria al raggrinzamento del polmone.

7.° Le pareti dei linfatici del cervello ponno presentare varie alterazioni, delle quali specialmente importanti sono le seguenti:

a) Degenerazione adiposa. — Questa è, si può dire, costante nei bambini, morti entro il primo anno di vita; interessa d'ordinario estesi tratti dei vasi d'ogni regione del cervello, e talora dalla guaina si diffonde alle cellule della nevroglia. — La degenerazione adiposa si riscontra pure spesse volte anche negli adulti, ma in essi non è mai così diffusa come nei bambini.

b) Degenerazione calcarea. — Si riscontra quasi esclusivamente negli adulti, e presentasi sotto forma di piastricelle o globi, del diametro di $^{1}|_{2}$ a $^{4}|_{10}$ di millimetro, molto rifrangenti la luce.

c) Pigmentazione. — Si presenta sotto forma di strie, talora assai lunghe e serpentine, costituite da molecole pigmentali accumulate entro le cellule allungate, che entrano a costituire la guaina linfatica dei vasi cerebrali.

8.° Anche il contenuto dei canali perivascolari del cervello può presentare delle alterazioni patologiche, le quali consistono o semplicemente in cambiamenti relativi alla quantità o qualità degli elementi, che normalmente vi sono contenuti (accumulo di corpuscoli linfatici e di granuli di ematosina, degenerazione adiposa dei corpuscoli linfatici, ecc.), oppure nella presenza di elementi estranei, come pus, tubercoli, elementi di neoplasmi, ecc.

9.° Come i linfatici comuni delle diverse parti del corpo, trasportando gli elementi delle neoformazioni, dànno luogo a dei focolai secondarî delle neoformazioni medesime (metastasi), così gli spazi linfatici perivascolari ponno essere la via, per la quale i neoplasmi nel cervello si diffondono da un punto all'altro.

V.

UEBER DIE VERAENDERUNGEN DES MUSKELGEWEBES NACH NERVENDURCHSCHNEIDUNG

(In collaborazione col Professore Giulio Bizzozero)

(WIENER JAHRBUCHER, 1873)

Es ist bereits durch die Versuche von Mantegazza und Vulpian dargethan worden, dass die Muskeln wahrnehmbare Veränderungen eingehen, wenn sie dem Nerveneinflusse entzogen werden. Mantegazza hat gezeigt, dass wenn der Ischiadicus und Cruralis durchschnitten werden, neben anderen schweren Veränderungen der Knochen, der Knorpel etc. auch eine Verringerung des Querdurchmessers der Muskelfasern, eine Vermehrung der Kerne der Muskelkörperchen und eine Zunahme des interstitiellen Bindegewebes eintreten. In einem Falle, in welchem das Experiment mehrere Monate gedauert hatte, sah man hie und da zwischen den Fasern reichlich Fett, theils in Zellen und theils als freie Körnchen.

Vulpian hat in den Muskeln der unteren Extremität nach Durchschneidung des Ischiadicus in den Muskeln der Zunge, nach Durchschneidung des Hypoglossus und Lingualis und in denjenigen des Gesichts nach Durchschneidung des Facialis Folgendes beobachtet: Dickenabnahme der Muskelfasern, theilweisen Schwund der Muskelsubstanz, Kernwucherung, Zunahme des interstitiellen Bindegewebes und endlich das Auftreten einer grösseren oder geringeren Menge von Fettbläschen.

Fasce und Erb, welche später ähnliche Versuche angestellt haben, bestätigen, soweit es die Veränderungen der Muskeln betrifft, die früher genannten Resultate.

Einige Versuche, welche wir zu anderen Zwecken angestellt hatten, brachten uns zufällig Präparate zur Beobachtung, in welchen wir bald einen vollkommenen, bald einen partiellen Schwund der Muskelfasern

als Folge der Nervendurchschneidung sahen, und zwar in Muskeln, welche wesentlich verdickt erschienen dadurch, dass das Muskelgewebe durch Fettgewebe ersetzt war.

Unser Protokoll lautet wie folgt:

Wir schnitten einem 6monatlichen Kaninchen am 10. Januar 1870 ein etwa 1 Centim. langes Stück des rechten Ischiadicus aus. Das Tibio-Tarsal-Gelenk der operirten Seite verdickte sich allmälig, und nach 4 — 5 Wochen erschien an der ihm entsprechenden hinteren Oberfläche der Extremität ein Geschwür. Während dieser Zeit schwollen auch die Lymphdrüsen an. Das Thier erhielt sich nichts desto weniger ziemlich kräftig. Am 20. August 1870 schnitten wir auch ein Stück des Cruralis derselben Extremität aus. Bis zum 9. November erhielt sich das Thier sehr gut; im December hingegen vergrösserte sich das früher bezeichnete Geschwür, wurde missfärbig und blutend, und das Thier ging dann rasch zu Grunde.

Am. 12. December, am Todestage, wurde folgender Befund aufgenommen:

Das Thier im Ganzen bedeutend abgemagert; entsprechend dem Tibio-Tarsal-Gelenke der operirten Seite ein grosses und missfärbiges Geschwür, auf dessen Grund man die Gelenksenden der Tibia und des Talus rauh und verdickt fühlen kann. Das Bindegewebe der ganzen Extremität war mit Serum infiltrirt; unter der hie und da ulcerirten Haut der unteren Extremität waren stellenweise käsige Massen angehäuft, welche von einem dichten Bindegewebe eingekapselt wurden. Die Stümpfe der durchschnittenen Nerven waren von einander entfernt. Die oberflächlichen Muskeln des Oberschenkels waren blass röthlich gefärbt, die tieferen Muskeln hingegen gelb röthlich. Die oberflächlichen Muskeln des Unterschenkels grau röthlich, stellenweise gelblich, fühlten sich etwas hart an und waren leicht zerreisslich. Die tiefen Muskeln, etwa um ein Drittel des Normalmasses verdickt, von gleichmässig gelblicher Farbe, auf den Schnittflächen glatt, gleichmässig und speckig anzusehen.

Die mikroskopische Untersuchung ergab in den oberflächlichen Muskeln des Oberschenkels hie und da feine Fettkörnchenreihen, welche dem Verlaufe der Nervenfasern zu entsprechen schienen. In den tiefen Muskeln des

Oberschenkels sah man zuweilen die Muskelfasern verdünnt, die Querstreifen wenig ausgesprochen und zwischen den Muskelbündeln erster und zweiter Ordnung zahlreiche und mächtige Zonen von Fettzellen. An anderen Stellen war theilweise die Muskelsubstanz der einzelnen Fasern in Stücke zerrissen, theilweise ganz durch Fettzellen ersetzt.

Am Unterschenkel boten die oberflächlichen Muskeln sehr ausgeprägt jene Erscheinungen, welche man gewöhnlich als eine Folge der Nervendurchschneidung bezeichnet, d. i. Kernvermehrung in den Muskelkörperchen, Verschmächtigung der Fasern, Zunahme des interstitiellen Bindegewebes und reichliches Auftreten von Fettzellen zwischen den Muskelfasern.

In den tiefen Muskeln der unteren Extremität endlich, da wo die Muskeln gelblich und speckig waren, sah man von Muskelgewebe keine Spur; es schien in ein Fettgewebe umgestaltet, welches man mit dem Panniculus adiposus verwechseln konnte. Auf Querschnitten waren die Fettzellen rundlich oder unregelmässig begrenzt und dann wie ein Mosaik angeordnet. Auf Längsschnitten war ihre Anordnung reihenweise den Fasern und Bündeln entsprechend.

In anderen Versuchen von geringer Dauer haben wir die Bildung von Fettzellen nur zwischen den gröberen Bündeln angetroffen. In einem Falle, welcher nur zwei Monate verlief, war das Fett nur zerstreut zwischen den Bündeln anzutreffen. — Hingegen müssen wir anführen, dass wir einen Fall 4 Monate beobachtet haben, ohne von der Fettablagerung eine Spur zu finden.

Es scheint uns, dass diese Beobachtungen von einiger Bedeutung sind, weil sie uns auf die Ursachen gewisser Verschiedenheiten in den Krankheitsbefunden hinweisen, wie z. B. in der Paralysis pseudohypertrophica, wo man in vorgerückten Stadien die Muskelfasern durch Fettgewebe von einander getrennt findet, während in früheren Stadien, wie es neulich beobachtet wurde, bloss eine Hypertrophie des interstitiellen Bindegewebes sichtbar ist.

VI.

SULLE ALTERAZIONI DEL MIDOLLO DELLE OSSA NEL VAIUOLO

(Rivista Clinica, 1873)

La scoperta della funzione ematopoetica del midollo delle ossa, fatta da Bizzozero e Neumann, ha aperto un nuovo orizzonte alle ricerche anatomo-patologighe. Infatti, nei pochi anni decorsi dopo quella scoperta già venne pubblicata una numerosa serie di osservazioni comprovanti come quell'organo, che nell'ematopoesi ha la parte più importante, assai spesso ammali tanto secondariamente in molte affezioni generali dell' organismo, quanto primitivamente addivenendo esso stesso punto di partenza di malattie generali. — Bizzozero pel primo descrisse le alterazioni che esso presenta nell'ileo-tifo, e sperimentalmente dimostrò come nella morte per fame si alteri profondamente; appresso Neumann e Waldeyer descrissero casi di leucemia sostenuti da malattia del midollo; da ultimo Foà e Ponfick, in base a ricerche fatte su larga scala, diedero nuovi fondamenti alla legge che le affezioni generali dell' organismo sono generalmente accompagnate da alterazioni del midollo delle ossa. Nella recente epidemia di vaiuolo, avendo io avuta l' opportunità di eseguire numerose autopsie di individui morti per tale malattia ([1]), diressi in modo speciale l' attenzione al midollo delle ossa, organo finora, dal punto di vista della malattia in discorso, sottrattosi all' attenzione degli anatomo-patologi, ed ebbi tosto a rilevare come nel vaiuolo il midollo sia fra gli organi che più frequentemente, anzi, secondo le mie osservazioni, che costantemente si presentano più o meno gravemente alterati.

Scopo della presente nota è appunto di esporre brevissimamente i

([1]) Studiai 25 casi di vaiuolo emorragico e 20 di vaiuolo pustolare.

risultati delle mie osservazioni, riserbandomi di aggiungere più tardi, insieme a note cliniche, altri dettagli.

Il fatto che innanzi tutto merita di essere notato è la grande e costante differenza tra il midollo di individui morti per vaiuolo emorragico e quello di individui morti per vaiuolo con pustole allo stadio di suppurazione, differenza così spiccata, anche macroscopicamente, da potersi da un primo sguardo colla maggiore sicurezza determinare se l' esaminato midollo appartenga alla prima oppure alla seconda forma di vaiuolo.

Nel vaiuolo pustolare abbiamo midollo abbondante, grigiastro o grigio rossigno, di consistenza poltacea facilmente spappolabile; nel vaiuolo emorragico invece il midollo si presenta di color rosso cupo, perfettamente liquido sì da sembrare puro sangue, e tale è infatti quasi esclusivamente, nel qual liquido vi hanno soltanto rari grumi bianchicci difficilmente dilacerabili.

A queste differenze macroscopiche corrispondono non meno spiccate differenze microscopiche, le quali ultime ci dànno ragione delle prime. Tali differenze, in una ai caratteri speciali del midollo vaiuoloso in genere, sono compendiate nelle seguenti due osservazioni, tolte a caso dal protocollo delle mie autopsie di vaiuolosi, sulle quali osservazioni qui riferite quasi perfettamente sono modellate tutte le altre. Insieme al reperto del midollo ho qui aggiunto quello della milza, onde dall'evidente accordo che nel vaiuolo si nota tra le alterazioni dell'uno e dell'altro organo, risulti sempre più chiaramente dimostrata la legge generale, che la milza come fisiologicamente ha funzioni identiche a quelle del midollo, così nelle malattie suole in modo analogo alterarsi.

OSSERV. 1.ª — *Vaiuolo emorragico.* — Ragazza robusta di 22 anni, morta in 7ª giornata di malattia.

Presentava discretamente numerose macchiette emorragiche alla cute del petto, del ventre e delle braccia, meno abbondanti alla cute delle estremità inferiori, alcune altresì sulla tonaca peritoneale dell' intestino, sotto la glissoniana della superficie convessa del fegato, e alcune poche sotto il pericardio viscerale. In nessun altro viscere notavansi stravasi di sangue. In complesso macchie emorragiche non molto numerose.

Milza di volume un po' inferiore al normale, compatta, capsula raggrinzata. Sue trabecole spiccate, corpuscoli di Malpighi poco distinti. Microscopicamente presentavansi: corpuscoli linfatici scarsi e buon numero di essi carichi di granuli adiposi; alcune cellule contenenti globuli rossi, discreto numero di globuli rossi nucleati.

Midollo (delle coste, delle vertebre e dello sterno) rosso-cupo liquido, con rari

grumi difficilmente scomponentisi nel liquido d'aggiunta per l'esame microscopico, col quale esame si rileva, che il liquido contenuto nelle cavità midollari consta quasi esclusivamente di sangue, essendovi oltremodo scarse le cellule midollari bianche, che normalmente costituiscono la massa prevalente del midollo, e di tali cellule una gran parte si presenta in istato di più o meno avanzata degenerazione adiposa. Pochissime sono le cellule contenenti globuli rossi o granuli di pigmento ed estremamente rare le cellule giganti a nucleo in gemmazione. Numerosi sono i globuli rossi nucleati, e di questi vari contengono due od anche più nuclei, od un nucleo evidentemente in via di scissione. I grumi bianchicci difficilmente dilacerabili vedonsi prevalentemente constare di cellule adipose la massima parte ben conservate, alcune con adipe in via di assorbimento, o di cellule connettive stellate, molte delle quali contenenti granuli di pigmento o granuli adiposi.

Posti alcuni pezzi di costa, il cui midollo presentava i caratteri ora notati, in una soluzione di acido cromico, e così, dopo alcune settimane, per la sottrazione dei sali calcarei, ridotti allo stato di poterne fare delle fine sezioni trasversali, in queste si rilevava: vasi sanguigni enormemente dilatati e contenenti in alcuni punti, insieme ai globuli rossi numerosi globuli bianchi; interstizi fra i vasi occupati da globuli rossi stravasati frammisti a cellule bianche midollari, i primi però in grande prevalenza sulle seconde. Alcune sezioni corrispondono a località nelle quali l'area midollare è prevalentemente occupata dal tessuto adiposo, e qui pure non soltanto gli spazi non occupati dall'adipe, sono pieni di globuli sanguigni, ma altresì le singole cellule adipose ne sono contornate e spesso quasi ricoperte. Tanto lo studio del midollo a fresco, quanto lo studio delle sezioni non venne limitato ad una sol costa, ma venne sempre fatto in più coste ed in varî punti di esse, e s'ebbe dappertutto lo stesso reperto.

OSSERV. 2.ª — *Vaiuolo pustolare.* — Donna di 30 anni morta in 15ª giornata con pustole confluenti allo stadio di suppurazione.

Milza assai voluminosa, molle con trabecole poco distinte; corpuscoli di Malpighi mediocremente spiccati. Col microscopio vi si nota: grandissima quantità di corpuscoli linfatici, buon numero di globuli rossi nucleati, varie cellule contenenti globuli rossi.

Midollo grigio rossigno, abbondante, facilmente spappolabile, contenente enorme quantità di cellule bianche, per la massima parte con nucleo ben spiccato e scarso protoplasma finamente granulare; poco sangue, numero straordinariamente grande di cellule gigantesche a nucleo in gemmazione, in alcune delle quali i germogli emananti dall'ammasso nucleare sono insolitamente numerosi ed assai sporgenti verso il contorno del corpo delle cellule e foggiati a clava, e alcuni hanno l'aspetto di bottoni peduncolati; discretamente numerosi i globuli rossi nucleati, assai scarse le cellule contenenti globuli rossi o globuli di pigmento, pochissime le cellule adipose.

Nelle sezioni di coste spogliate dei sali di calce coll' immersione in soluzioni di acido cromico, nulla di molto rimarchevole s'ebbe a rilevare; si constatò soltanto essere la cavità midollare zeppa di cellule bianche stipate le une presso le altre. Del resto quanto a disposizione degli elementi midollari nessuna differenza dal normale.

In 2 casi di vaiuolo pustolare, fra i 5 di cui praticai l'esame delle coste per sezione, rinvenni qua e là nel midollo circoscritti stravasi di sangue.

Riassumendo quanto havvi di notevole in questi due reperti *tipo*, si può dire che il midollo del vaiuolo emorragico è caratterizzato da costanti emorragie diffuse in tutti gli spazi midollari (coste, vertebre); da straordinaria diminuzione della quantità delle cellule midollari bianche con degenerazione adiposa di parte delle residuanti (però senza che si possa dire che la qualità delle cellule contenenti granuli adiposi sia di molto maggiore del normale, probabilmente, anzi, non v'ha che un aumento *relativo*); da notevole aumento dei globuli rossi nucleati; da scarsezza delle cellule globulifere.

Il midollo del vaiuolo pustolare sarebbe invece caratterizzato dallo straordinario aumento delle cellule giganti a nucleo in gemmazione; dall'aumento enorme delle comuni cellule midollari bianche; dal mediocre aumento dei globuli rossi nucleati.

Il reperto degli stravasi sanguigni generali in tutti gli spazi midollari, stravasi esistenti anche nei casi nei quali altrove, non esclusa la pelle, le emorragie erano assai scarse, lo credo interessante oltrechè come fatto anatomico in sè, perchè parmi aiuti a spiegare talune manifestazioni cliniche, quali il collasso e lo speciale senso di angoscioso sfinimento spesso accusato dai colpiti da vaiuolo emorragico, ed anche la morte che talora succede improvvisamente, mentre alla cute non esistono che rare macchiette emorragiche, e v'hanno in genere apparenze cliniche di poca gravezza.

La straordinaria scarsezza delle cellule midollari bianche è tanto difficile a spiegarsi quanto di oscura significazione. — L'ipotesi che in proposito prima si affaccia alla mente, è che abbia avuto luogo una emigrazione in massa dei globuli bianchi a cagione dei processi di suppurazione, che altrove, massime alla cute, devono organizzarsi; per rendere più verosimile tale ipotesi potrebbesi addurre la particolarità notata, che molte delle cellule midollari bianche, residuanti nelle cavità ossee, presentavansi cariche di granuli adiposi. Potrebbesi dire, cioè, essere emigrate le cellule più giovani dotate di maggior contrattilità del protoplasma, ed essere invece rimaste le più vecchie e con incipiente od avanzata degenerazione

adiposa. L'ipotesi medesima permetterebbe poi di spiegare, meglio che si possa fare ammettendo semplicemente l'alterata nutrizione delle pareti vasali, le estese emorragie nelle cavità ossee, comechè per la diminuzione del contenuto delle cavità stesse i vasi midollari debbano sottostare ad aumento della pressione sanguigna.

Se non che resta difficile a spiegarsi come possa succedere tale emigrazione, imperocchè per la via dei vasi, unica possibile, parrebbe non possa avvenire, perchè di quanto è in essi aumentata la pressione sanguigna, di altrettanto dovrebb' essere difficoltato l' ingresso dei globuli bianchi. Pertanto, senza andare in traccia di altre ipotesi verosimili per spiegare la mancanza dei globuli bianchi nel midollo del vaiuolo emorragico, meglio vale limitarsi per ora a tener nota del reperto.

Parmi degna di qualche attenzione la scarsezza delle cellule globulifere, malgrado gli stravasi sanguigni, perchè reperto in opposizione con quanto si osserva nel tifo, nel quale le cellule contenenti globuli rossi sogliono trovarsi in quantità enorme; e tanto più il medesimo reperto parmi rimarchevole rispetto a quelle forme di vaiuolo emorragico, nelle quali avendosi soltanto rare macchiette cutanee, punto differenziabili dalle petecchie tifose, la diagnosi anatomo-patologica è assai difficile, e non può esser fatta che tenendo calcolo dei dati più minuziosi.

Sapendo come i globuli rossi nucleati rappresentano uno stadio di sviluppo dei comuni globuli rossi (stadio di passaggio da globulo bianco a globulo rosso), rimane facile a spiegare il costante ragguardevole loro aumento nel vaiuolo emorragico; essi rappresentano semplicemente il processo di riparazione intrapreso dall'organo sanguificatore. Notisi che l'aumento del numero dei globuli rossi nucleati nel vaiuolo emorragico venne in special modo notato nei casi nei quali la morte avvenne in un periodo relativamente inoltrato (8ª-10ª giornata).

Ciò che nel vaiuolo pustolare merita rimarco è, come già ho notato, l'aumento enorme delle cellule bianche e delle cellule giganti a nucleo in gemmazione. Il primo reperto, come dimostrano anche le osservazioni di Foà relativamente ai casi di profuse suppurazioni in genere (empiemi, osteiti suppurate ecc.), sta a chiare note in rapporto coll'aumentato lavorìo a cui per la profusa suppurazione cutanea trovasi obbligato il midollo. L'aumento delle cellule giganti è anch' esso in rapporto coll' aumentata attività del midollo; di più tale reperto darebbe molto fondamento all' i-

potesi (Bizzozero, Foà), che quelle singolari forme di cellule siano deputate alla fabbrica dei globuli bianchi. Ricordisi in proposito la particolarità notata, che il corpo nucleare di molti di questi elementi nel nostro caso era fornito di numerosi, spiccatissimi, quasi peduncolati bottoni, aventi tutte le apparenze di nuclei che fossero in procinto di staccarsi.

Anche il reperto della milza parmi meritevole di una speciale considerazione.

Abbiamo veduto come nel vaiuolo emorragico si trovi costantemente milza piccola e compatta, con trabecole spiccate, polpa assai scarsa, scarsi globuli bianchi, molti dei quali, come nel midollo, in degenerazione adiposa, notevole aumento dei globuli rossi nucleati, poche cellule globulifere, punto cellule giganti; aggiungo ora come in nessun caso, nemmeno nei più gravi, ebbi a notare stravasi sanguigni nè nella capsula, nè entro il parenchima, mentre esistevano sotto la capsula del fegato, sotto il pericardio viscerale, nelle tonache intestinali e nel cellulare della regione lombare profonda.

Nel vaiuolo pustolare vedemmo invece, analogamente a quanto è notato dagli autori, milza assai voluminosa, molle, con polpa abbondante, nella quale, come si nota in tutte le tumefazioni spleniche, noi riscontrammo quantità stragrande di globuli bianchi, buon numero di cellule giganti, scarse in genere le cellule globulifere e piuttosto numerosi i globuli rossi nucleati.

Tutti questi reperti evidentemente corrispondono, ed hanno la stessa significazione di quelli del midollo. Tale corrispondenza fa viemmeglio spiccare il valore delle alterazioni del midollo, ed in certo modo conferma la data interpretazione.

Per altro può sembrare contradditorio col reperto del midollo la costante mancanza di stravasi nel parenchima splenico (ciò che venne notato anche da Zuelzer) (¹) e di oscura significazione la piccolezza della milza (trovata anche da Galvagni in una serie di autopsie da lui eseguite a Bologna), fatto così in contraddizione col costante reperto di tutte le malattie da infezione. A mio giudizio però questi due reperti non solo non si sottraggono al notato accordo tra le alterazioni del midollo e quelle

(¹) Beiträge z. Pathol. u. Therap. d. Variola. Berlin klin. Wochenschrift, 1872.

della milza, ma in certo modo appoggiano la ipotetica interpretazione da me data delle diffuse emorragie e della generale scomparsa delle cellule midollari nelle cavità ossee.

Anche della milza, come del midollo, avverrebbe, nei primordi del processo vaiuoloso, emigrazione in massa dei globuli bianchi, restando prevalentemente quelli a protoplasma meno contrattile per più o meno avanzata degenerazione adiposa; però mentre nel midollo, quale organo chiuso in cavità a pareti rigide e quindi non suscettibili di allargarsi o restringersi coll'aumentare o diminuire del contenuto, la diminuzione rapida dei globuli midollari tende ad essere compensata dal sangue che affluendovi in maggior copia e con maggior veemenza distende e rompe i vasi, nella milza invece, organo dotato di elementi contrattili, e quindi capace di una rapida diminuzione di volume, l'emigrazione dei globuli bianchi potrebbe avvenire senza che succeda squilibrio della pressione sanguigna.

Le differenze così spiccate tra il reperto della milza e midollo del vaiuolo emorragico e quello del vaiuolo pustolare probabilmente hanno la loro ragione soltanto nelle differenze del periodo di decorso in cui quegli organi ponno essere sottoposti ad esame nelle due forme di vaiuolo, cioè nel maggiore o minor tempo decorso dall'inizio del morbo alla morte. Gli affetti da vaiuolo emorragico infatti solo eccezionalmente oltrepassano la 8ª giornata, e la morte di solito avviene tra la 5ª e l'8ª giornata, quindi prima che negli organi sanguificatori possa iniziarsi la maggiore attività formativa riparatrice. Nel vaiuolo pustolare invece la morte rarissimamente avviene prima della 15ª giornata, e suole avvenire tra la 15ª e la 25ª ed anche più oltre; potrebbe essere per tal motivo quindi che in questa seconda forma di vaiuolo nel midollo e milza troviamo costantemente più o meno avanzate le manifestazioni dell'aumentata attività formativa, cioè l'enorme aumento dei globuli bianchi e delle cellule giganti a nucleo in gemmazione. — Del resto a quest'ultimo quesito, per ciò che riguarda la milza, l'osservazione clinica può trovarsi in grado di rispondere meglio dell'osservazione anatomo-patologica.

Osservazione del midollo e della milza in un caso di tifo petecchiale.

Credo che l'aggiunta di questa osservazione, da me fatta in questi giorni, possa essere non del tutto priva di interesse, sembrandomi, per quanto da una sola osservazione ci può essere concesso di concludere, che dal confronto del midollo del tifo petecchiale con quello del vaiuolo possa risultare qualche nuovo dato per la distinzione anatomo-patologica fra queste due malattie, essendo, com'è noto, abbastanza frequenti i casi nei quali la diagnosi differenziale, non soltanto clinica ma altresì anatomo-patologica, tra tifo e certi casi di vaiuolo emorragico è assai difficile.

Ecco l'osservazione:

OSSERV. 3.ª — Giovane di 24 anni, robusto ricoverato nell'Ospedale Maggiore di Milano, in 5ª giornata di malattia, il 16 febbraio di quest'anno, e morto il 21, cioè in 10ª giornata.

Presentava macchiette emorragiche piuttosto rare alle cute del petto, dell'addome e delle estremità inferiori; nessun stravaso nei visceri interni.

Milza assai voluminosa, tre volte circa più grossa del normale, per ipertrofia della polpa, estremamente molle, di color rosso vinoso, con trabecole poco distinte, corpuscoli di Malpighi discretamente spiccati. Coll'esame microscopico a fresco della polpa si rileva: grande quantità di corpuscoli linfatici, moltissime cellule contenenti globuli rossi ben conservati, mancanza di globuli sanguigni nucleati.

Midollo delle coste discretamente abbondante, di color rosso grigio, di consistenza poltacea, spappolabile con qualche difficoltà, essendovi commista piccola quantità di sostanza gelatinosa. Esaminato col microscopio presenta grande copia di cellule midollari bianche, abbondanti cellule giganti a nucleo in gemmazione, numerosissime cellule contenenti globuli rossi ben conservati, estremamente rari i globuli rossi nucleati, adipe piuttosto abbondante. Lo studio delle sezioni fece rilevare in più soltanto l'esistenza di circoscritti stravasi sanguigni.

Dal midollo del vaiuolo emorragico questo del tifo petecchiale differirebbe macroscopicamente per la quantità, consistenza, aspetto, e microscopicamente per la minor quantità di sangue, per l'abbondanza delle cellule midollari e delle cellule giganti a nucleo in gemmazione, per la quantità enorme delle cellule contenente globuli rossi (nel che esso corrisponderebbe al midollo dell'ileo-tifo), pel difetto, o estrema scarsezza dei globuli rossi nucleati, infine pel leggiero stato gelatinoso.

Differirebbe anche dal midollo del vaiuolo pustolare, sebbene in grado minore, ancora per la grande abbondanza delle cellule globulifere e difetto dei globuli rossi nucleati, mentre con esso avrebbe di comune la grande quantità di cellule giganti e delle ordinarie cellule midollari.

Anche il reperto della milza, il quale del resto s'accorda anche in questo caso con quello del midollo, offre qualche dato differenziale rispetto alla milza del vaiuolo.

Le differenze sono spiccate, ciò che parmi sia in particolar modo interessante, specialmente in confronto della milza del vaiuolo emorragico. In quest'ultimo trovammo quali caratteri più saglienti della milza, piccolezza e compattezza, scarsità di globuli bianchi, scarsissime cellule globulifere, abbondanti globuli rossi nucleati, ecc., ecc. Nel tifo avrebbesi all'incontro milza voluminosa, molle, con molti globuli bianchi, moltissime cellule globulifere, difetto di globuli nucleati.

La sola differenza della milza del tifo rispetto a quella del vaiuolo suppurato starebbe nell'abbondanza delle cellule contenenti globuli rossi e nel difetto dei globuli nucleati.

Credo infine di qualche interesse il ricordare, che in questo caso di tifo petecchiale la morte avvenne in un periodo poco inoltrato della malattia, cioè in 10ª giornata.

Alcune osservazioni sul sangue dei vaiuolosi.

A questa nota anatomo-patologica voglio aggiungere anche i risultati di alcune mie osservazioni sul sangue, fatte tanto in caso di vaiuolo emorragico quanto in casi di vaiuolo pustolare. A ciò sono indotto — sebbene rifugga dallo sfiorare così alla leggiera (come io faccio cogli scarsi ed incompleti miei studi) un argomento qual'è quello dell'importanza dei microfiti nel vaiuolo e nelle così dette malattie da infezione in genere, argomento che ancora merita d'essere nel modo più profondo studiato e discusso — pel desiderio che dalla stessa pochezza delle mie osservazioni emerga la necessità di riprendere su più larga base e con maggior profondità di vedute lo studio dell'argomento medesimo.

Com'è noto, da molti patologi ora si ammette che il vaiuolo, come tutte le malattie da infezione in genere, sia essenzialmente prodotto da

piccoli organismi vegetali — forme elementari di funghi — che, provenienti dall'esterno, troverebbero nell'organismo animale le condizioni favorevoli per svilupparsi e moltiplicarsi ([1]). Forme di tal fatta si sarebbero trovate non soltanto nel sangue e nelle pustole dei vaiuolosi, libere o imprigionate nei globuli bianchi, ma altresì in grossi ammassi entro i vasi linfatici, nello spessore della cute e nel cellulare sottocutaneo, entro i capillari in ammassi così considerevoli da embolizzarsi diventando causa dei disturbi circolatori, e persino nello spessore delle pareti vasali, costituendo altra delle cause degli stravasi sanguigni. (Vedansi in proposito gli studi di Hallier, di Salisbury, di Weigert, di Zuelzer, ecc.).

È incontestabile che esaminando il sangue dei vaiuolosi od il pus delle loro pustole, si riscontrano numerosi granuli splendenti, dotati di vivace movimento oscillatorio, isolati o riuniti in gruppi, spesso disponentisi in serie o catenelle, infine granuli aventi molti dei caratteri ascritti ai micrococchi.

Sono quei granuli veramente parassiti vegetali, infime fasi di sviluppo di organismi vegetali più complicati, e, quando pure fossero assolutamente riconosciuti come forme semplicissime di funghi, rappresentano essi veramente una parte essenziale nel processo vaiuoloso?

A tali quesiti io mi era proposto di rispondere, allorchè iniziava le osservazioni sul sangue di cui ora tenni parola, ma distratto da altre occupazioni, sprovveduto dei necessari mezzi di osservazione, non ho potuto condurre molto innanzi le ricerche, e perciò ora, non trovandomi in grado di rispondere con sufficiente appoggio di argomenti ai quesiti, e nemmeno di prendere decisamente un partito nella questione, mi limito a riassumere i pochi risultati de' miei studi nelle seguenti proposizioni, offrendole come materiale a chi si trovasse in grado di intraprendere ricerche:

1.° — Nel sangue di individui affetti da vaiuolo trovansi costantemente dei granuli isolati o riuniti in gruppi, molto rinfrangenti la luce ecc., ma la loro quantità non è in proporzione colla gravezza della malattia, come *a priori* si sarebbe indotti a supporre, ammettendo che ad essi essenzialmente spettino le proprietà infettanti. Al contrario si osser-

---

([1]) Hallier crede che i micrococchi del vaiuolo derivino da un fungo a schizosporangi (sporangi divisi), cioè dallo *stemphylium septosporium*.

vano spesso assai numerosi nelle forme più lievi di vaiuolo, scarsissimi nelle forme gravissime; anzi dalle mie osservazioni di confronto, fatte in una serie abbastanza grande di casi, risulta che i granuli sono in generale scarsi nel vaiuolo emorragico, che può dirsi costantemente e rapidamente mortale, molto abbondanti invece nel vaiuolo pustolare ad uno stadio più o meno inoltrato di suppurazione.

2.° — Il sangue vaiuoloso contenente grande numero di descritti granuli, iniettato nella giugulare o nel tessuto cellulare sotto-cutaneo di conigli, rimane affatto inocuo (feci in proposito tre esperienze con sangue di vaiuolo emorragico mortale e di vaiuolo pustolare nei primi stadi).

3.° — I granuli del sangue vaiuoloso non resistono ai reattivi, come resistono gli organismi indubbiamente vegetali; trattati colla potassa, in soluzione di mediocre concentrazione, gradatamente scompaiono.

4.° — Granuli affatto analoghi, sia per l'aspetto che pel modo di comportarsi rispetto ai reattivi o nei tentativi di coltura, trovansi, non di rado in quantità enorme, nel sangue di individui affetti dalle malattie più svariate appartengano esse alle malattie da infezione o ad altra classe qualsiasi (scarlattina, tifo, polmonite, tifo pellagroso, piaghe gangrenose ecc.).

5.° — Giammai col porre il sangue vaiuoloso in condizioni favorevoli per lo sviluppo dei germi vegetali si riesce a *constatare*, che i granuli in parola passino a fasi di vita più avanzata; all'incontro spesso dopo 3-6 giorni vedonsi gradatamente scomparire. (Pei tentativi di coltura io adoperai goccie di sangue tolte o dalle dita o dalla cute del petto o dalle vene del braccio mediante puntura con lancetta: e quanto ai metodi di coltivazione mi attenni ai precetti di Hallier, di De Bary ecc. Queste esperienze poi vennero da me moltissime volte ripetute, e talora con modificazioni di metodo).

6.° — Allorchè le esperienze di coltivazione si fanno con goccioline di sangue, poste su lastre di vetro e coperte da vetrino copri-oggetti, e così lasciate entro gli apparecchi a camera umida, nel preparato più o meno presto a seconda della temperatura dell'ambiente (ordinariamente dal 3° al 6° giorno) vedonsi comparire: 1.° in punti periferici dello straterello di sangue colonie, talora estesissime, di granuli splendenti molto rifrangenti la luce, poco diversi da quelli antecedentemente accennati, ma pure da essi abbastanza differenziabili per essere di volume maggiore, sebbene di pochissimo, e più resistenti ai reattivi (probabilmente bacteri

da incipiente putrefazione); 2.° parimenti in prossimità del contorno del preparato dei filamenti di fungo di forma e grossezza assai diversa, rapidamente vegetanti, i quali fintanto che rimangono sotto il vetrino coprioggetti stanno allo stato di semplici ifi e perciò non si può determinare a qual specie appartengano, ma tostochè sporgono dal contorno del preparato, rapidamente fruttificando, si caratterizzano costantemente per penicili.

7.° — Gli anzidetti organismi vegetali sviluppano più o meno rapidamente ed in maggiore o minor quantità, non solo secondo la diversa temperatura, ma altresì secondo la diversa purezza dell'ambiente. Lo stesso sangue, il quale in alcune località m'aveva dato rapidamente rigoglioso sviluppo di funghi, in altre località, colla stessa temperatura, si mantenne per molto tempo puro.

8.° — Organismi vegetali affatto identici a quelli che nelle esperienze di coltivazione in camera umida si vedono comparire nel sangue vaiuoloso, sviluppansi, nelle eguali condizioni, anche nel sangue di individui affetti da malattia affatto diversa (moccio, tifo pellagroso, polmonite, sifilide ecc.).

9.° — Noto da ultimo che i numerosi esami di sangue vaiuoloso, da me fatti, mi hanno dimostrato che costantemente in tutte le forme di vaiuolo si nota aumento dei globuli bianchi, aumento in qualche caso così considerevole, da potersi grossolanamente calcolare essere i globuli bianchi rispetto ai rossi nelle proporzioni di 1 : 5. Questo fatto mi pare tanto più degno di nota, inquantochè potrebbe essere in rapporto colla scomparsa dei globuli bianchi dalla milza e dal midollo. È altresì da notare per altro che in molti casi l'aumento dei globuli bianchi del sangue può essere spiegato coll'aumentata attività delle ghiandole linfatiche irritate per la suppurazione della cute.

VII.

SULLE ALTERAZIONI DEGLI ORGANI CENTRALI NERVOSI IN UN CASO DI COREA GESTICOLATORIA ASSOCIATA AD ALIENAZIONE MENTALE

(Rivista Clinica, 1874)

Il problema della natura anatomica della corea gesticolatoria è tuttora fra quelli, ai quali l'anatomia patologica non seppe dare una soddisfacente risposta. Le alterazioni finora riscontrate e descritte furono così svariate, per sede e per natura, da autorizzare presso taluno il dubbio, che, per quanto riguarda la patogenesi della corea, esse non abbiano significazione alcuna. Infatti quelle descritte, ora furono alterazioni del cervello o dei suoi involucri, ora alterazioni del midollo spinale o delle rispettive meningi, talora alterazioni del canal osseo vertebrale, e non di rado infine i reperti furono affatto negativi. — Tale varietà ed incostanza dei reperti spiega come la corea non abbia potuto ancora trovar posto nella classificazione anatomica delle malattie, e figuri fra quelle di ignota sede, accanto all'isterismo, alla catalessi, all'eclampsia, ecc., e come, in base ad argomenti teorici, taluno la ritenga una *nevrosi periferica* (Jacksch), altri una *pura nevropatia di conducibilità* (Cantani).

Se non che addentrandoci alquanto nello studio dei casi pubblicati ad illustrazione dell'argomento, ci facciamo accorti che da una parte sonvi numerosi dati clinico-eziologici comprovanti la natura centrale della malattia, e dall'altra che il numero dei casi nei quali si rinvennero alterazioni dei centri nervosi non è così esiguo, nè i reperti tanto contraddittorî, come venne asserito.

Quanto alle alterazioni anatomiche, lo studio della letteratura che vi si riferisce ci fa conoscere come frequentissimamente siansi rinvenute alterazioni delle membrane cerebrali, spesso iperemie od infiltrazioni sierose del cervello o del midollo spinale, e non di rado altre diverse alterazioni, come tumori, rammollimento, tubercoli, in questa o quella regione od or-

gano del cervello: ad esempio, vennero riferiti casi di alterazione delle eminenze quadrigemelle, casi di tubercoli dei peduncoli cerebellari e dei lobi del cervelletto, di rammollimento di queste ultime parti, e perfino un caso di tumore della ghiandola pineale, casi tutti che diedero origine alle ipotesi che la corea dipendesse da questo o da quell'organo cerebrale interessato. Epperò soltanto col dare uno sguardo alla letteratura che si riferisce all'anatomia patologica della corea, anzichè vedere mancanza di dati dimostranti la natura centrale della medesima, scorgiamo come nella gran maggioranza dei casi siansi rilevate dimostrabili grossolane alterazioni. In proposito, per dimostrare cioè non essere poi tanto scarsi, come venne asserito, i risultati dell'anatomia patologica, basterà ricordare la raccolta d'osservazioni di Sée e di Hughes.

Il primo [1], sopra 84 casi di corea, nei quali potè eseguire l'autopsia, ne rinvenne 32 in cui esistevano più o meno spiccate anomalie delle membrane cerebrali: ispessimenti, intorbidamenti, essudati di recente o di antica data, tubercoli cerebrali ed iperemia, come pure, benchè di rado, processi infiammatorî del midollo spinale e dei suoi involucri; nella massima parte degli altri casi trovava iperemie semplici, infiltrazioni sierose delle meningi, focolai di rammollimento; in 16 casi soltanto non iscopriva alterazione di sorta. — Hughes [2] in 10 casi terminati colla morte, insieme ad altre affezioni organiche, come pericardite, endocardite, insufficienza valvolare, verificava costantemente l'esistenza di iperemia generale del cervello, e quasi costantemente anche iperemia del midollo spinale. Voglio altresì ricordare per ultimo il caso osservato nella clinica del professore Tommasi [3], nel quale si notava iniezione intensa ed infiltrazione sierosa delle meningi cerebrali, iperemia delle circonvoluzioni che apparivano ove più resistenti e tenaci, ove più molli e cedevoli.

Ciò non di meno rimane pur sempre un certo numero di casi, riguardo ai quali si fece esplicita menzione di reperti affatto negativi. Però se in proposito vogliasi considerare che per molti di essi non vennero eseguite minuziose indagini microscopiche, e che i nostri mezzi d'indagine,

---

(1) SÉE. De la chorée, etc. — Mémoires de l'Acad. de Med. XV, pag. 373, 1850
(2) HUGHES. Guy's Hospital Reports, 1846.
(3) Nota di Coco e Maisto nella traduzione del Trattato delle malattie del sistema nervoso di Hasse, pag. 187.

per quanto in quest'ultima serie d'anni i progressi della tecnica microscopica e della chimica patologica siano stati considerevoli, sono ancora grossolani, non sembrerà infondato il dubbio che taluna volta importanti alterazioni siano rimaste inavvertite. Il caso che intendo esporre può convalidare simile dubbio. In esso varie importanti alterazioni sarebbero rimaste inosservate senza minuziose indagini microscopiche e senza l'impiego di particolari, finora ignoti, mezzi d'indagine. Il cervelletto, ad esempio, sarebbesi giudicato affatto normale, non soltanto in seguito all'esame ad occhio nudo, ma anche dopo le prime osservazioni microscopiche; mentre poi, col moltiplicare queste ultime, mi fu dato scoprire una ben avanzata alterazione, vale a dire la degenerazione calcarea delle cellule di Purkinje.

Se poi vogliasi ancora riflettere alla grande distanza che, in linea della chimica composizione, corre tra la cellula nervosa normale e la cellula nervosa ormai ridotta all'infimo stato di ammasso calcare o di corpo omogeneo (qual si presenta nello stato di sclerosi); se vogliasi riflettere cioè alle molte gradazioni di chimici mutamenti esistenti tra quei due estremi, gradazioni che sfuggono, ora, tanto alla più acuta lente microscopica, quanto alla più fina indagine chimica, ben fondato apparirà l'annunciato dubbio circa il valore dei pretesi casi a reperto negativo.

Nel campo degli studi clinico-eziologici non meno numerosi si incontrano i fatti che comprovano la natura centrale della corea.

Per riguardo all'etiologia accennerò soltanto quasi di volo: 1.° l'ereditarietà della corea al pari delle malattie cerebrali in genere; 2.° la sostituzione ereditaria tra la corea e molteplici altre malattie interessanti il sistema nervoso centrale (epilessia, apoplessia, alienazione mentale, ecc.); 3.° l'insorgenza della malattia per cause che influiscono essenzialmente sul cervello, come le cause morali in genere, e sopratutto lo spavento.

Esaminando poi i sintomi che figurano nel quadro clinico dei casi descritti, vi troviamo accennato: frequente unilateralità dei disordini motori, diminuzione della sensibilità, non rare paralisi, grande estensione dei disordini motori, ineguale dilatazione delle pupille: e nelle forme acute, cefalea e vomito, coesistenza di sconcerti psichici in diverso grado e diversa forma (dalla semplice eccitabilità morale e dalla difficile coordinazione delle idee alla vera mania ed anche alla demenza), i quali sintomi depongono tutti in favore della natura centrale, anzi cerebrale della corea.

Il fatto della frequente anzi, secondo alcuni, costante coincidenza dei disordini psichici e dei coreici, parmi che sopratutto meriti attenzione, sia per la significazione fisiologica che per avventura ad esso spetterebbe, sia perchè nello stesso fatto avrebbesi uno dei precipui argomenti in favore della natura cerebrale della corea.

Una tale coincidenza delle alterazioni psichiche e delle motorie era da lungo tempo conosciuta ([1]), ed era ben noto ancora che le alterazioni motorie compagne alla psicosi ponno assumere forme diverse, come l'estatica, la catalettica, l'isterica ed eziandio la coreica. Però soltanto in un'epoca recente si pensò a far spiccare la relazione fisio-patologica che passa tra queste due serie di disordini, e furono le osservazioni in questi ultimi anni accumulate da Arndt ([2]), da Wilks ([3]), da Roussel ([4]), da Huntington ([5]), da Jones ([6]), da Clouston ([7]) ed anche da Mayer ([8]), che ampiamente dimostrano quella relazione.

Ora per avventura può sembrare troppo azzardato il concetto di Arndt, secondo il quale i disordini psichici ed i motori si troverebbero sulla stessa

---

([1]) Su questo argomento il Wunderlich, fino dal 1854, si espresse come segue (Handb. d. Pathol. u. Therapie. Stuttgart 1854): « *L'eccitabilità del carattere manca in nessun caso, non di rado anzi è il primo sintomo della malattia, ed essa raggiunge spesso un grado veramente insopportabile... però egli accade che nella maggior parte dei casi, dopo la cessazione della corea, quest'alterazione del carattere, l'ottusità dell'intelligenza ed anche l'indebolimento della memoria a poco a poco si dissipano* ».

([2]) R. Arndt. Chorea und Psychose. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, vol. I, disp. 3ª 1868-1869.

([3]) Samuel Wilks. Med. Times, pag. 117, 1868.

([4]) Roussel. Med. Times 1866. — Su 79 casi di corea da lui studiati R. ne annoverò 38 con sconcerti mentali.

([5]) G. Huntington. On chorea. Philad. med. and surg. Reporter, p. 15, 1872. — H. osservò il più delle volte sopravvenire alla corea l'alienazione mentale, spesso con tendenza al suicidio.

([6]) C. H. Jones. Clinical lecture on cases of chorea. Med. pres. and circular. Jan. 10, p. 25, 1872. — L'autore osservò insorgere contemporaneamente accessi di corea e di esaltazione maniaca.

([7]) Clouston. Journ. of ment. Scien. 1870. — Clouston in due casi, di individui affetti da reumatismo, vide contemporaneamente insorgere la corea e la mania, scomparendo, in tale insorgenza, i sintomi del reumatismo.

([8]) L. Mayer. Chorea und Manie. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankheiten, vol. I, 1871. — Le osservazioni di Mayer concorrono a provare la frequente concomitanza della corea e delle psicosi, sebbene egli neghi l'origine cerebrale della prima.

linea, e potrebbero a vicenda sostituirsi. Ma, ad ogni modo, comprovato che la corea e le psicosi quasi costantemente s'associano, sorge spontanea l'idea che le due sorta di disordini siano sintomi diversi di una stessa alterazione cerebrale. E ormai più che verosimile apparirebbe tale idea dopo le recenti esperienze di Fritsch e Hitzig, Nothnagel e Ferrier, esperienze tendenti a dimostrare che le stesse circoscritte regioni della corteccia cerebrale *contengono i centri che presiedono ai movimenti volontari ed alle manifestazioni esterne dell'intelligenza.*

I fatti clinici da me ora appena toccati hanno per sè tanto valore, che sebbene nei trattati, tranne singole eccezioni, la corea venga descritta quale malattia d'ignota sede anatomica, tuttavia vagliando le opinioni dei singoli patologi si può scorgere una manifesta inclinazione ad ammetterne la natura centrale; anzi può dirsi già costituito un gruppo d'autori, i quali tale opinione decisamente professano, avvalorandola con importanti osservazioni.

Niemeyer (1) classifica bensì la corea tra le nevrosi diffuse a sede anatomica ignota, ma si mostra propenso ad attribuirle un' origine cerebrale; infatti, mentre adduce come argomento favorevole all'opinione dell'origine periferica l'assenza di sconcerti psichici, argomento che ora non ha più valore di sorta, dichiara in pari tempo che l'estensione dell'eccitamento morboso a gran parte dei nervi motori del sistema cerebro-spinale, il riposo dei muscoli durante il sonno e durante la narcosi pel cloroformio, favoriscono l'opinione dell'origine centrale.

Anche l'Hasse (2), nel suo trattato, annovera la corea tra le malattie di ignota sede, ma evidentemente, egli pure oscilla tra le varie opinioni. Innanzi tutto, egli dice, i sintomi accennano ad un'affezione del midollo spinale e del cervello, però, avendo le autopsie dato risultati variabili, od insufficienti o negativi, non si può ritenere dimostrato il rapporto tra i reperti descritti e la corea, e nemmeno può essere esclusa l' esistenza di una speciale relazione tra quelli e questa. Descrivendo i sintomi, egli osserva che le funzioni psichiche nella massima parte dei casi non sono

(1) F. NIEMEYER. Patologia e Terapia speciale. Trad. di Cantani. Milano 1866.
(2) HASSE. Krankheiten d. Nervenapparat. Erlangen 1869.

alterate, ma poi soggiunge che colla lunga durata del male si manifesta qualche indebolimento dell' intelligenza, mancanza d' attenzione, diminuzione della memoria, impossibilità a seguire un ordinato svolgersi delle idee, e qualche volta vera manìa, ovvero demenza, i quali sintomi, per altro, vorrebbe attribuire alla secondaria anemia e debolezza generale.

In modo alquanto più esplicito si esprime il Tommasi ([1]). Egli crede che i centri nervosi partecipano più o meno alla malattia, « perocchè tra l'altro, non saprebbe intendere come accada, che le cause morali debbano operare unicamente sulle fibre e sui gangli periferici ». Discorrendo poi di un caso da lui osservato, così egli s' esprime: « Questo contraddice, mi pare, alla dottrina che la corea sia unicamente una nevrosi periferica: qui infatti, oltre alla periferia, non si può mettere in dubbio la centralità del processo; essa è provata dall'eclampsia, dal vomito, dalla febbre, dalla cefalea, dalla eccitazione sensifera della midolla cervicale, proprio dove pare abbiano origine i nervi ciliari che si diffondono al muscolo radiato dell'iride (regione ciliare di Budge). »

Cantani, avendo voluto riferire la corea, come l' isterismo ecc., alle nevrosi di conducibilità, nè potendo negare, in alcuni casi, l'esistenza di alterazioni cerebrali, dovette distinguere due sorta di corea, l'una idiopatica (corea di S. Vito), che sarebbe una pura nevropatia di conducibilità, l'altra sintomatica dipendente da malattie del cervello, distinzione, questa, che in nessun modo può dirsi autorizzata nè dal punto di vista clinico, nè, molto meno, dal punto di vista anatomico.

Fra gli autori che recentemente sostennero esplicitamente l' origine centrale della malattia in discorso vediamo far parte il Wunderlich, l'Arndt, il Ritter, il Jackson ecc.

Ricordo innanzi tutto il Wunderlich ([2]), il quale ritiene affatto fuori di dubbio l'origine cerebrale della corea, tant'è ch'egli, l'unico per quanto io sappia, nel suo trattato di patologia e terapia collocò senz'altro la corea fra le malattie del cervello.

Quanto all'Arndt ([3]) vedemmo com'egli, con un'argomentazione che

---

([1]) S. TOMMASI. Sommario della clinica medica di Pavia, pag. 59, 1865.
([2]) Loco citato.
([3]) Loco citato, pag. 509.

difetta soltanto per avere una troppo scarsa base anatomica, essendosi quasi esclusivamente fondato sui dati clinici, non si peritasse a sostenere che la corea e le alterazioni psichiche sono manifestazioni diverse derivanti dalle stesse alterazioni cerebrali.

Non meno reciso nel sostenere l'origine cerebrale della corea, benchè appoggiato soltanto ad ipotesi, fu il Ritter [1]. « Nella corea, scrive quest'autore, non sussiste più la legge della conducibilità isolata, però le alterazioni costituenti la base anatomica della malattia devono essere ricercate in una località del sistema nervoso ove tutte le fibre che presiedono ai movimenti disordinati trovansi stipate l'una presso l'altra, e ciò sembra supponibile soltanto nel cervello ». Tra le possibili ipotesi circa il modo con cui questo sconcerto può succedere, forza abnorme dell'eccitamento, diminuzione del potere di isolazione, Ritter ammette la seconda. A suo credere l'essenza della corea consisterebbe in ciò, che l'isolamento delle fibre nervose motorie troverebbesi diminuito in un punto qualunque del cervello.

Più oltre ancora si spinse non ha guari Hughling Jackson [2]. Questi non solo non pone in dubbio l'origine cerebrale della corea e della epilessia, ma ammette altresì che ambedue derivino da alterazioni della corteccia delle circonvoluzioni. E volendone spiegare in qualche modo il meccanismo, sostiene essere tanto le convulsioni epilettiche, quanto i disordinati movimenti coreici dipendenti essenzialmente da *lesioni di scaricamento* dei centri corticali; questi centri mantenuti, da una causa qualsiasi (per es. tumori che comprimono la superficie), in uno stato di irritazione o di tensione eccitatoria, darebbero luogo a scariche di eccitazioni periodiche e brusche (epilessia), oppure a brevi intervalli e quasi continue (corea) [3].

---

(1) Gedanken über die anatomische Grundlage der Chorea. Memorabilien. n. 10, 172.

(2) H. Jackson. A study of convulsion. Memoria tolta dal Transactions of the St. Andrews medic. Grad. Associat. Vol. III, 1870. — Idem. The West Riding Lunatic Asyl Reports. Vol. III, 1873. Med. Times and Gazette, May 10, 1873.

(3) Che l'epilessia possa aver origine da lesioni della corteccia delle circonvoluzioni cerebrali, venne non ha guari sperimentalmente dimostrato da Hitzig (V. Ueber Production von Epilepsie durch experimentelle Verletzung der Hirnrinde, a pag. 271 del libro Untersuchungen über das Gehirn. Berlin 1874). Le esperienze vennero da lui

Senza più oltre dilungarmi in citazioni, da questa breve rassegna parmi si possa dedurre:

1.° La grande maggioranza dei patologi esser proclive a ritenere la corea gesticolatoria come originata da alterazioni dei centri nervosi, e più precisamente del cervello, abbenchè in generale siano ritenute insufficienti le prove anatomiche dimostranti una tale dipendenza.

2.° Una tale opinione intorno alla deficienza di prove doversi attribuire piuttosto alla creduta contraddizione dei reperti, che al numero dei casi con reperto negativo.

Ma dal fatto che assai diverse per sede e per natura furono le più volte accennate alterazioni, possiamo noi veramente dedurre ch'esse non abbiano valore di sorta nella spiegazione della patogenesi della corea?

Una tale conclusione poteva per avventura sussistere allorchè la fisiologia non prestavasi in alcun modo a trovare le relazioni esistenti tra le singole alterazioni riscontrate ed i sintomi più caratteristici della malattia; ma i termini della questione sono affatto cambiati dopo le recenti conquiste intorno alle funzioni del cervello, conquiste che si devono alla fisiologia ed alla patologia sperimentale. Finchè, ad esempio, era credenza invalsa appo i fisiologi che la corteccia delle circonvoluzioni cerebrali fosse l'organo esclusivo delle funzioni psichiche, doveva attribuirsi poco o nessun valore alle alterazioni delle meningi, che pur sono le più frequenti, e della stessa corteccia cerebrale, essendo che *non ispiegavano fisiologicamente la corea* (1). Ed ancora si comprende come, dominando l'idea che alla coordinazione dei movimenti fosse deputato un or-

---

eseguite sui cani, esportando e cauterizzando piccole porzioni di sostanza corticale in corrispondenza dei punti che egli stesso e Fritsch designarono quali centri d'innervazione per le estremità anteriori e posteriori. Gli accessi epilettici comparvero dopo 15 giorni e 3 mesi dall'operazione. Però in proposito di questi lo stesso Hitzig si fa di nuovo i seguenti quesiti, ai quali s'è proposto di rispondere con ulteriori sperienze: Quali punti della corteccia reagiscono in questo modo? Quali sono le vie delle degenerazioni secondarie? Conducono queste, come dovrebbesi supporre stando a Meynert, ai corni d'Ammone, oppure al midollo allungato?

(1) CANTANI. Addizioni al trattato di Patologia del Niemeyer. — Osservazioni riguardanti il caso studiato nella clinica di Pavia, del quale addietro ho fatto menzione.

gano speciale del cervello, si ricercassero le alterazioni causali dei disordini motori soltanto nell'ipotetico organo coordinatore.

Le esperienze istituite con metodi diversi da Fritsch e Hitzig [1], da No-

---

(1) FRITSCH und HITZIG. Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Archiv. f. Anatomie u. Physiologie, pag. 300, 1870. — HITZIG. Ueber die Resultate der elektrischen Untersuchung der Hirnrinde eines Affen. Berliner klin. Wochenschr, n. 6, 1874. — Idem. Untersuchungen über das Gehirn. Berlin, 1874. — In questo interessante libro, testè pubblicato, trovansi riprodotte tutte le antecedenti pubblicazioni dell'autore sull'argomento.

Hitzig ritiene fuori di dubbio che circa la metà della sostanza nervosa componente gli emisferi cerebrali si trovi in relazione immediata coi movimenti muscolari. I singoli centri motori della corteccia cerebrale del cane, da lui e da Fritsch ben determinati, sono i seguenti: 1.° Nella parte laterale della circonvoluzione prefrontale, là ove incomincia il suo rapido declivio, il centro pei muscoli della nuca; 2.° nel limite esterno della circonvoluzione post-frontale, il centro per gli estensori e gli adduttori degli arti toracici; alquanto più all'indietro, verso la sutura coronaria, il centro presiedente ai movimenti di rotazione e di flessione degli arti medesimi; 3.° nella stessa circonvoluzione post-frontale, ma più verso la linea mediana ed un po' all'indietro, il centro motore per gli arti posteriori; 4.° nella porzione mediana della circonvoluzione soprasilvica, per l'estensione di circa mezzo centimetro, il centro d'innervazione pel facciale.

Affinchè le qui accennate osservazioni potessero, con sicuro fondamento, avere un'applicazione alla fisiologia ed alla patologia del cervello umano, Hitzig sottopose all'eccitazione elettrica anche il cervello della scimia, il quale, com'è dimostrato, presenta grandissima somiglianza con quello dell'uomo. Da queste esperienze sarebbe risultato, che tutti i sopraindicati centri motori nella scimia si trovano nella circonvoluzione che sta all'innanzi del solco di Rolando, cioè nella circonvoluzione centrale anteriore, e precisamente colla seguente disposizione. — In vicinanza immediata della linea mediana, alla distanza di soli 3 millim. dalla medesima, il centro per le estremità posteriori; 3 millim. più all'esterno ancora il centro per le estremità anteriori; quasi 7 millim. più all'esterno il centro pei nervi della faccia, e finalmente in vicinanza della fossa del Silvio, a 6 millim. dal suo margine, in direzione della linea mediana, ed a 12 millim. di lontananza dal precedente centro, il centro d'innervazione pei movimenti della bocca, della lingua, della mascella. — Ammessa l'analogia tra il cervello della scimia e quello dell'uomo, devesi pure ammettere che anche in questo debbansi ritenere motorie le circonvoluzioni centrali anteriori. — Che ciò sia di fatto sarebbe dimostrato dalle osservazioni clinico-anatomo-patologiche recentemente ad illustrazione dell'argomento pubblicate dallo stesso Hitzig (*), da Wernher (**), da Bernhardt (***),

(*) HITZIG. Ueber einem interessanten Abscess der Hirnrinde. — Archiv f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten, vol. 3, fasc. 2.

(**) WERNHER. Verleltzung des Lobus frontalis des linken Grosshirnhälfte, ein Beitrag zur Localisation der Gehirnfunctionen. Virchow's Arch., vol. 46.

(***) BERNHARDT. Klinische Beiträge zur Lehre von den oberflälichen Affectionen des Hirns beim Menschen. Arch. f. Psychiatrie IV, n. 3, 1874.

thnagel (1), da David Ferrier (2), non escluse quelle dello Schiff (3), modificando radicalmente le opinioni intorno al modo di funzionare della so-

---

da Löffler (*) e da Simon (**). Infatti, dando uno sguardo a queste osservazioni, non si può a meno di rilevare che le lesioni della parte alta dei lobi parietali sono in generale accompagnate da disordini motori delle estremità, mentre le lesioni della base del lobo parietale determinano disordini di motilità nei muscoli della bocca e della lingua.

(1) H. NOTHNAGEL. Experimentelle Untersuchungen über die Functionen des Gehirns. Virchow's Archiv. f. pathol. Anat. und Phys. 1 Abt., vol. 57, 1873, pag. 184; 2 Abt., vol. 58, pag. 420. — Idem. Krampfhafte Bewegungen bei Verletzung der Hirnrinde. Centralblatt f. d. med. Vissensch. pag. 548, 1873. — Idem. Extirpation beider Nuclei lenticulares. Centralblatt 1873, p. 882.

L'importanza delle ricerche di Nothnagel è tanto maggiore, inquantochè egli pervenne a risultati eguali a quelli di Fritsch e Hitzig, battendo una via affatto diversa. — Il metodo di Nothnagel consiste nel praticare delle injezioni di una soluzione d'acido cromico nelle parti superficiali del cervello, con che produconsi delle circoscritte disorganizzazioni del tessuto nervoso. Mediante questo metodo egli avrebbe trovato: 1.° Un centro per la sensibilità muscolare (ad alterazioni della stessa, almeno, l'autore riferisce taluni sconcerti da lui osservati) in un luogo situato nella parte anteriore degli emisferi, ad una distanza dalla punta di 12 millim. nei piccoli animali, di 14 in quelli di media grandezza, e di 16 nei grandi; ed alla distanza di 2 millim. dal solco mediano; 2.° un vero centro di innervazione motoria in un punto situato più all'innanzi ed a lato del centro antecedente; 3.° Nothnagel osservò poi che le lesioni nei diversi punti della sostanza midollare degli emisferi, e sopratutto degli strati, che circondano il corno d'Ammone, producono paralisi di questo o quel determinato gruppo di muscoli, a seconda del punto leso; 4.° ledendo un circoscritto punto situato in vicinanza dell'estremità posteriore degli emisferi, Nothnagel vide che gli animali vengono presi da movimenti crampici di straordinaria veemenza, che si manifestano con salti e sbalzi perfino dell'altezza di $^1/_2$ ad 1 metro; 5.° finalmente coll'esportazione dei nuclei lenticolari lo stesso autore ottenne che gli animali passassero in uno stato identico a quello, ben conosciuto, che si verifica negli animali privati di ambedue gli emisferi.

(2) D. FERRIER. Experimental researches in cerebral physiology and pathology. The West Riding Lunatic Asylum Med. Reports, 1873. III, 30-96. — Idem. The localisation of functions in the brain. Paper read the Royal Soc. London, 1874.

Dalle esperienze di Ferrier non solo risulterebbe ampiamente confermata l'esistenza dei centri motori corticali designati da Fritsch e Hitzig, ma altresì verrebbero dimostrati altri numerosi centri, esistenti tanto nei lobi frontali e parietali, quanto negli occipitali. Però, siccome le esperienze dell'autore inglese evidentemente non sono condotte con tutto il desiderabile rigore, noi esitiamo ad accettarne le conclusioni.

(3) M. SCHIFF. Lezioni di fisiologia sperimentale compilate dal prof. P. Marchi.

(*) LÖFFLER. Generalbericht über den Gesundheitsdienst im Feldzug gegen Dänemark, 1864. Berlin 1867.

(**) SIMON. Zur Pathologie der Grosshirnrinde; Berl. klin. Wochenschr, n. 4 e 5, 1873.

stanza grigia delle circonvoluzioni cerebrali, aprirono nuove vedute anche circa la patologia delle stesse parti.

Il fatto capitale risultante dalle esperienze ora citate consisterebbe nell'aver dimostrato che la coordinazione dei movimenti non è funzione di un organo speciale o di una circoscritta regione del cervello, ma è funzione quasi generale della sostanza grigia, in guisa che per ogni muscolo o gruppo di muscoli, destinato ad un dato ordine di movimenti, esista un particolare centro direttivo nella corteccia delle circonvoluzioni, massime frontali e parietali. Ciò ammesso, avrebbesi, a mio avviso, la chiave per ispiegare in modo soddisfacente la patogenesi della corea; e la notata varietà di sede, di natura e di estensione delle alterazioni, anzi che implicare contraddizione, servirebbe a spiegare con leggi fisiologiche la varia estensione della corea stessa. Infatti, come esistono molteplici centri di coordinazione o di direzione dei muscoli, così si potrà supporre che, in rapporto alla topografia di tali centri, le alterazioni capaci d'indurre disordini motori abbiano sede diversa, siano circoscritte o diffuse a seconda che ai disordini motori prende parte questa o quella serie di muscoli, e che la corea è parziale o generale. — Esistendo poi nel cervello alcuni centri, ad es. i corpi striati, dai quali la generalità, o quasi, dei muscoli viene innervata, si ponno eziandio ammettere casi di corea generale prodotta da particolari alterazioni di questi soli centri. In armonia a queste premesse, noi vediamo che di fatto ora la gran maggioranza dei casi di corea può esser spiegata in base ad una sola legge fisiologica.

Il fatto che i centri direttivi pei muscoli della bocca, della lingua, del collo, del tronco e delle estremità hanno sede nella sostanza grigia delle circonvoluzioni, fa tosto pensare che la causa prossima più frequente dei disordini motori della corea consista in alterazioni delle circonvoluzioni medesime. I risultati dell'osservazione parrebbero appoggiare tale congettura, dappoichè, come vedemmo, le alterazioni riscontrate nella maggioranza dei casi furono residui di antiche o recenti infiammazioni nelle

---

2ª ediz. Firenze, 1873. § 6. Appendici, p. 523. — Lo Schiff, per altro, si dichiara d'accordo coi fatti esposti da Fritsch e Hitzig, ma non già colle loro conclusioni, a queste, anzi, muove una serie di obiezioni, le quali però parmi siano da Hitzig vittoriosamente combattute nelle ulteriori di lui pubblicazioni.

meningi, alle quali, stante l'intimità dei rapporti istologici, indubbiamente devono di regola altresì accompagnarsi alterazioni della corteccia.

Se vi sono organi nei quali, per le concordi risultanze delle ricerche anatomiche e fisiologiche, si potrebbe supporre l'esistenza d'un centro di fisiologica coordinazione di quasi tutti i movimenti del corpo, e, per conseguenza, date talune alterazioni, altresì dei disordini coreici, questi sarebbero i corpi striati. Essi anatomicamente altro non sono che il principio di ciascun emisfero cerebrale, le parti cioè del cervello da cui le fibre, passato il talamo ottico, s'irradiano per formare gli emisferi, o viceversa sono i centri di convergenza della massima parte dei fasci nervosi derivanti dalla sostanza grigia delle circonvoluzioni. Coerentemente a questi dati anatomici, le esperienze fisiologiche dimostrano, che, ledendo gravemente o stimolando uno di questi corpi, viene o paralizzata od eccitata la massima parte dei muscoli del lato opposto (esperienze di Schiff, di Ferrier, di Nothnagel ed anche di Fournier). — Nella letteratura medica non mancano invero alcuni fatti di alterazioni dei corpi striati, che possono figurare quali cause della corea, però tali fatti sono molto meno numerosi di quello che le premesse anatomiche e fisiologiche farebbero supporre. In proposito ci è dato segnalare soltanto l'osservazione di Aitenk, riferita da Todd (1), il quale in un caso di corea generale avrebbe trovata considerevole diminuzione del peso specifico di ambedue i corpi striati, e specialmente del sinistro; e l'altra di Foot (2) di corea unilaterale con rammollimento del corpo striato del lato opposto a quello affetto.

Quanto ai talami ottici la letteratura non riferisce alcun caso di corea attribuibile a qualche loro alterazione, il che sarebbe in armonia colle osservazioni dei recenti sperimentatori. Infatti tanto allo Schiff quanto a Ferrier sarebbe risultato che l'eccitazione elettrica di essi talami non dà luogo a fenomeni motori. E Nothnagel osservò succedere disordini motori soltanto col ledere le parti profonde, il che sarebbe facile a spiegarsi, essendo dimostrato che i fasci motori provenienti dai corpi striati passano

---

(1) TODD. Lectures on chorea. Lancet, April 1843. — V. HASSE. Trattato delle malattie del sistema nervoso, tradotto, pag. 191.

(2) A. W. FOOT. Unilateral chorea, disease of the corpus striatum and optic thalamus on the side opposite to affected. The Dublin journal of medical science. Octobre 1873.

attraverso ed al disotto dei talami medesimi. Questa circostanza spiega probabilmente le contraddizioni esistenti tra i diversi fisiologi intorno alle funzioni di essi organi, che taluni ritengono esclusivamente sensorie, altri sensorie e motorie.

Le eminenze quadrigemelle, oltre l'influenza che esercitano sulla visione e sui movimenti dell'iride e del bulbo oculare (Schiff, ecc.), sono ben anche centri d'innervazione, se sono attendibili le esperienze di Ferrier, pei muscoli estensori della testa, del tronco e delle membra. Si sa d'altronde che al disotto ed ai lati di esse decorrono e s'intrecciano dei fasci provenienti dai vari centri corticali del cervello, fasci che passano poi a formare il midollo spinale. Si comprende pertanto come le loro alterazioni possano dar luogo a disordini motori generali, e fors'anche alla corea (casi di Serres).

Difficili a spiegarsi, col solo appoggio delle recenti esperienze, ci sembrano i casi che figurerebbero come dipendenti da alterazione del cervelletto (Schule) e de' suoi peduncoli. E invero le esperienze di Ferrier ci additano il cervelletto soltanto qual centro di coordinazione pei globi oculari, ed i singoli suoi lobi come deputati a regolare gli assi ottici. È vero bensì che in tale funzione regolatrice degli assi ottici si può ritenere implicata un'influenza sul mantenimento dell'equilibrio del corpo, e quindi sui movimenti in generale; e puossi ancora pensare ad un'altra azione analoga a quella sull'equilibrio, esercitata dalle fibre acustiche originarie dal cervelletto. Ma evidentemente tutto questo non basta ancora per ispiegare la dipendenza della corea da alterazioni puramente cerebellari, perciò volendosi ad ogni modo ammettere la possibilità che una tale dipendenza in qualche caso possa esistere, è d'uopo supporre altre ragioni.

Egli è forse movendo dai dati anatomici che in proposito si potrà arrivare a qualche conclusione. La nozione anatomica che le fibre derivanti dalla corteccia cerebellare, passando pei processi restiformi, vanno a formare il cordone cuneiforme di Goll (Meynert) (1), richiama tosto alla mente le risultanze degli esperimenti di Wagner, di Flourens, di Lussana

---

(1) TH. MEYNERT. Skizze der menschlichen Grosshirnstammes nach seiner Aussenform und seinen inneren Bau. Arch. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten, vol. IV, p. 387, 1873.

e Lemoigne, di Goltz, di Budge, ecc., e la serie di osservazioni patologiche concordi nel dimostrare che le gravi lesioni di quest'organo producono disordini motori particolari analoghi a quelli che si manifestano nell'atassia locomotrice, cioè in quella forma nosologica che riconosce per causa la sclerosi de' cordoni cuneiformi di Goll (Pierret e Charcot) (1).

Ora, la conoscenza dei particolari rapporti anatomici esistenti tra il cervelletto ed i cordoni di Goll, e l'analogia delle manifestazioni che si notano nelle lesioni ed affezioni degli stessi due organi, fa naturalmente supporre che l'influenza, ormai quasi concordemente ammessa, sebbene in diversi sensi, esercitata dal primo sui movimenti, sia analoga a quella esercitata dagli stessi cordoni cuneiformi. Non tratterebbesi propriamente dell'azione coordinatrice nel senso voluto dagli sperimentatori dianzi citati, funzione, questa, che ora devesi ritenere esercitata dai molteplici centri di sostanza grigia; ma ad ogni modo un'azione in senso più o meno analogo non gli può esser negata. In considerazione dei suaccennati rapporti anatomici appare verosimile che al cervelletto incomba un'azione regolatrice de' movimenti, in quanto esso è un centro delle impressioni di senso. Alla corteccia cerebellare arriverebbero, per la via delle radici posteriori (cordoni di Goll) e del *processus cerebelli ad medullam oblongatam* (peduncolo cerebellare inferiore) le sensazioni (che potrebbero essere le semplici sensazioni tattili di tensione o pressione della cute), che vengono successivamente sviluppate dai movimenti. Il cervelletto reagirebbe a queste sensazioni con opportune accomodazioni dei movimenti medesimi, e l'impulso regolatore verrebbe trasmesso al midollo spinale per la via del *processus cerebelli ad pontem* (peduncolo cerebellare medio). — In proposito non devesi dimenticare che una parte dei fasci nervosi provenienti dal cervelletto e formanti il peduncolo cerebellare medio, vanno ad unirsi ai peduncoli cerebrali, e che i fasci del peduncolo cerebellare superiore, andando a far parte della corona radiata, stabiliscono una connessione diretta tra il cervello ed il cervelletto, connessione che probabilmente in qualche modo influisce sulla coordinazione dei movimenti (2).

---

(1) PIERRET. Considerations anatomiques et pathologiques sur le faisceau posterieur de la moelle épinière. Arch. de la Physiol. norm. et path., 1873.

(2) L'opinione da molti fisiologi ora abbracciata, che il cervelletto sia l'organo per mezzo del quale l'individuo può orientarsi ed equilibrarsi nello spazio, starebbe in ar-

Ammessa pel cervelletto questa qualsiasi azione direttiva sui movimenti, viene di conseguenza che non si può negare la possibilità, sebbene la spiegazione resti ad ogni modo oscura, che in qualche caso la corea riconosca per causa un'alterazione del medesimo organo.

Relativamente al midollo spinale, le esperienze di Pflüger, di Auerbach e di Goltz (¹) intorno alla sua attività autonoma, — esperienze che dimostrano come indipendentemente dal cervello si possano eseguire contrazioni muscolari combinate ed armonizzate in debita serie per uno scopo speciale, ed in modo così perfetto da far credere ad alcuni fisiologi che il midollo possa non soltanto fungere quale coordinatore, ma possegga altresì una specie di sensorio — parimenti non permettono di negare in modo assoluto la possibilità (sostenuta da Romberg, Stiebel, Jaccoud, ecc.) che le forme coreiche in alcuni casi abbiano origine anche da alterazioni di esso midollo.

Crediamo ora superfluo dilungarci in disquisizioni intorno al modo d'effettuarsi o intorno al meccanismo dei disordini motori della corea, chè evidentemente si potrebbero soltanto esporre delle ipotesi più o meno verosimili. Infatti, che i disordini in discorso provengano da scariche successive di eccitazione centrifuga per un permanente stato di irritazione dei centri corticali (Jackson), o da trasmissione dell'eccitamento dall'una all'altra fibra nervosa per difetto di isolazione (Ritter), oppure da mancanza di sincronismo e di proporzione d'azione delle singole cellule o dei

---

monia coi dati anatomici da me accennati. Nel cervelletto trovansi, infatti, riunite fibre nervose per la vista, per l'udito ed altresì per la sensibilità tattile, le quali fibre indubbiamente hanno tutte una parte nell'esercizio dell'accennata funzione. Parlano con tutta evidenza in questo senso le recenti esperienze di Hitzig (Untersuchungen über das Gehirn, pag. 261), e per vero nell'istesso senso si potrebbero interpretare anche quelle di Schiff, Lussana, Renzi, Flourens, ecc.

(¹) È ben nota la seguente esperienza di Pflüger: ad una rana decapitata si tocchi un punto qualunque della cute con un acido; l'animale subito cerca allontanare l'agente doloroso con una zampa, e questi movimenti di difesa sono assai regolari, ed hanno tutta l'impronta dei semplici movimenti reflessi. Ma sono possibili anche dei cambiamenti: se, per esempio, si taglia l'arto che di solito viene adoperato per la pulitura, l'animale, dopo inutili tentativi col moncone, si rimane da quelle prove, sembra inquieto e come (al dire di Pflüger) se cercasse altro spediente; alla fine per ottenere lo scopo adopera un altro arto.

singoli gruppi cellulari, ovvero finalmente da un aumento dell'azione riflessa dei centri di sostanza grigia, sono quesiti ai quali la fisiologia patologica per ora non può dare alcuna positiva risposta. — Forse ciascuna di queste ipotesi potrà avere in alcuni casi la sua applicazione. Nei casi derivanti da processi infiammatori delle meningi, con partecipazione della corteccia, ovvero da semplici iperemie, o da incipienti neoplasmi, si comprende la possibilità d'un aumento di tensione nervosa dei centri e delle scariche di eccitazione, come vorrebbe Jackson, o meglio di un'esagerata attività riflessa, in modo che una serie di movimenti associati venga a complicare e disturbare i movimenti intenzionati. Si potrebbe del pari comprendere, come, essendo ineguale la diffusione dell'iperemia e la partecipazione della corteccia al processo infiammatorio, debba conseguentemente variare l'intensità d'azione dei diversi gruppi cellulari, od anche mancare il sincronismo necessario perchè i numerosi muscoli deputati all'esecuzione di un movimento qualsiasi cooperino allo scopo in opportuna misura. — Il corrispondente anatomico di questi casi sarebbe semplicemente la tumefazione degli elementi, che suole caratterizzare il primo stadio del processo infiammatorio. — Mancanza di sincronismo e sproporzione di attività dei diversi gruppi cellulari potrebbero ben anche aver ragione di essere, quando si hanno già postumi dell'infiammazione, quali sarebbero l'iperplasia del tessuto connettivo interstiziale, il raggrinzamento, la degenerazione adiposa, l'adiposo-pigmentaria e calcarea delle cellule gangliari. Così pure si comprende come i detti effetti possano verificarsi qualora fossero parzialmente alterati od interrotti i rapporti che esse cellule hanno tra loro e colle fibre nervose, in conseguenza di atrofia del prolungamento destinato a mantenere tali rapporti.

Infine un difetto di isolamento delle fibre nervose, decorrenti stipate l'una presso l'altra, potrebb'esser accampato pei casi nei quali un processo infiammatorio o di rammollimento interessa gli strati midollari. La base anatomica di siffatto disordine funzionale parrebbe debba consistere nella scomparsa, più o meno estesa, della guaina midollare, avvegnachè tale scomparsa soglia essere una delle prime manifestazioni del processo infiammatorio interessante le fibre nervose. Se non che il fatto che la diminuzione o scomparsa della guaina midollare valga ad ingenerare la trasmissione dell'eccitamento dall'una all'altra fibra, per ora non può dirsi appoggiato dalla fisiologia.

Riassumerò quanto ho sin qui esposto, facendo insieme un rapido richiamo dell'architettura del sistema nervoso centrale secondo il concetto di Meynert [1].

Qual base del sistema nervoso puossi considerare l'estesa superficie rappresentata dalla corteccia del cervello e del cervelletto. In questa superficie ha origine o terminazione un doppio sistema di fibre nervose, cioè fibre a conducibilità centrifuga (motorie), e fibre a conducibilità centripeta (sensifere); esse, riunite in fasci, convergono verso i gangli della base del cervello, cui attraversano dopo essersi probabilmente messe in comunicazione colle cellule nervose, che fanno parte dei gangli stessi, e subito dopo si riuniscono per formare due grossi distinti cordoni (peduncoli cerebrali), i quali, poi, alla lor volta, si congiungono e si fondono, costituendo i cordoni midollari del midollo allungato e spinale, da dove stabilitasi, per quanto pare, una connessione anche colle cellule gangliari di queste regioni, ed aggiuntosi nuovo contingente di fibre somministrate dalle stesse cellule gangliari, ha luogo il generale irradiamento delle fibre per la formazione del sistema nervoso periferico.

Se pertanto si dovesse argomentare da questi semplici dati anatomici, saremo indotti ad ammettere che i disordini motori della corea possono derivare da alterazioni di tutti i diversi centri di origine e di convergenza delle fibre nervose motrici, quali sarebbero la corteccia delle circonvoluzioni, i gangli della base, la sostanza grigia del midollo spinale, e fors'anco da alterazioni risiedenti lungo il decorso delle fibre stesse, almeno là dove trovansi riunite in grossi fasci. A convalidare questa conclusione contribuiscono: 1.° la fisiologia, coll' aver dimostrata la diretta eccitabilità dei diversi centri di sostanza grigia, e l' esistenza di particolari centri direttivi per i diversi gruppi muscolari; 2.° i dati clinici, risultando da essi che nella corea v'ha quasi costantemente alterazione delle

---

[1] TH. MEYNERT. Studien über die Bedeutung des zweifachen Rückenmarksursprunges. Sitzungsber. der k. k. Acad. d. Wissensch. in Wien F.° di Ottobre 1869. — Beiträge zur Theorie der maniacal. Bewegungserscheinungen. Arch. f. Psychiatrie 1870. — Vom Gehirne d. Säugethiere nello Stricker's Handb. d. Lehre v. d. Geweben 1872. — Skizze der menschlichen Grosshirnstammes. Arch. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten. Vol. IV, 1873.

funzioni cerebrali, anche dalla sfera psichica e sensoria; 3.° da ultimo le ricerche anatomo-patologiche. Nè il fatto della diversa sede delle alterazioni anatomo-patologiche riscontrate nei vari casi di corea, nè la loro più frequente esistenza nelle meningi e corteccia, può ora, come pel passato, ritenersi contradditorio, dappoichè sarebbe pel contrario in piena armonia colle risultanze fisiologiche già riferite.

Ad onta di ciò i casi, per quanto limitati, in riguardo ai quali si fece esplicita menzione di reperti negativi, tengono ancor viva un'ombra di dubbio, dubbio che sussiste ad onta che gli stessi reperti negativi, non paiano rigorosamente attendibili. Pertanto la questione può dirsi tuttora aperta, e la sua soluzione è ora del tutto riservata all' osservazione microscopica, àlla quale spetta il compito di far tesoro dei nuovi casi che avessero a presentarsi, valendosi per lo scoprimento delle fine modificazioni di struttura delle armi perfezionate forniteci dalla moderna tecnica microscopica.

Egli è appunto quale contributo agli studi di fina anatomia patologica, che io riferisco la seguente osservazione. L'importanza di essa parmi emerga, e dalla rarità del caso, e dalla forma spiccatamente tipica della corea, dalla lunga durata della malattia (10 anni), di modo che le alterazioni ebbero campo di accentuarsi, e dalla natura e distribuzione delle alterazioni, ed ancora dall'aver io potuto mettere a profitto, pel rilievo delle alterazioni esistenti nella fina trama nervosa, una particolare reazione chimica da me stesso trovata studiando i tessuti nervosi normali.

OSSERVAZIONE. — *Abuso di alcoolici e di venere nella giovinezza. A 32 anni comparsa della corea, dapprima ad eccessi alternati con periodi di eccitazione maniaca, di poi continua ed accompagnata da progrediente indebolimento della memoria, perdita dell'affettività e della sensibilità sessuale, idee di persecuzione. Morte a 42 anni per polmonite.* — Reperto: *grossa pseudo-membrana stesa sull' emisfero destro; generale rilevante ingrossamento della pia; mediocre atrofia delle circonvoluzioni frontali e temporali; sclerosi, degenerazione adiposo-pigmentaria, atrofia ecc. delle cellule gangliari delle stesse circonvoluzioni; degenerazione calcarea diffusa delle cellule nervose dei corpi striati e delle grosse cellule di Purkinje del cervelletto; sclerosi secondaria discendente dei cordoni posteriori e laterali del midollo spinale.*

Pirovano Antonio di Oreno, villaggio su quel di Milano, figlio di madre isterica e di padre sano e robusto, sortì da natura costituzione sana, ingegno sveglio, carattere irrequieto. Appartenendo a famiglia benestante, venne avviato agli studi, dai quali

discretamente avvantaggiò ad onta della poca applicazione, ed ottenne laurea di belle lettere. Applicatosi all'istruzione, non andò guari che la tendenza alla vita disordinata, di cui già nella prima giovinezza aveva dato segno, cominciò a prendere il sopravvento, e dapprima con qualche riserbo, di poi senza alcun ritegno esso si abbandonò a sfrenati abusi di venere e di bacco. Intorno alle prime manifestazioni morbose, come anche intorno al preciso modo d'esordire della corea, non fu possibile raccogliere esatte informazioni. Si potè soltanto sapere che la corea incominciò verso il 32° anno accompagnata al suo esordire da uno strato di eccitazione maniaca: che nei primi 2 o 3 anni avevansi periodi di completa remittenza tanto dei fenomeni motori quanto degli psichici, e che 2 o 3 volte durante le esacerbazioni si dovette per la opportuna cura inviare il paziente all'ospedale Fate-Bene-Fratelli di Milano. — Per ottenere notizie alquanto precise dobbiamo arrivare fino al 1870, cioè 6 o 7 anni dopo l'incominciamento della malattia. A quest'epoca il Pirovano dovette essere ricoverato nel privato manicomio Dufour in Milano. Ivi si rilevava che i movimenti coreici non avevano tregua, e che esisteva indebolimento della mente, incapacità a tenere un discorso regolare, benchè il paziente desse alle interrogazioni risposte assennate, e difficoltà ad articolare le parole. Dopo alcuni mesi di cura col bromuro di potassio ottenutosi un leggero miglioramento, il paziente volle essere rinviato a casa, ove potè soggiornare per circa due anni, continuando nelle alternative di leggier miglioramento e di recrudescenza, non mai però di completa cessazione della malattia; ed anzi si può argomentare si verificasse un graduale peggioramento, giacchè verso la fine del 1872 il Pirovano venne condotto al manicomio *Senavretta*, accompagnato da un rapporto medico, nel quale è detto che da circa 3 mesi il coreico Pirovano era in preda a delirio furioso con grida incessanti, insonnio, urli, minaccie a parenti ecc. Del resto alla *Senavretta* rilevavasi: denutrizione estrema, color terreo della cute, contrazioni muscolari generali, e specialmente delle braccia che avevano tregua soltanto durante il sonno, querimonie continue, improvvisi accessi di furore. Riescita inutile la cura del bromuro, dell'oppio, della belladonna, delle doccie ecc., i parenti il 15 Gennaio 1873 lo fecero trasportare a questo nostro ospizio degli Incurabili in Abbiategrasso.

Ecco il rilievo dei sintomi, che durante i 9 mesi di soggiorno in questo stabilimento venne fatto dall'egregio collega dott. Tragella, al cui comparto il Pirovano era aggregato: nessun gruppo di muscoli volontari è risparmiato dalla malattia; alla faccia si nota un incessante corrugarsi ed appianarsi della fronte e delle sopraciglia, un'ammiccare delle palpebre, un rotare dei bulbi oculari, uno stiramento in ogni senso delle labbra e di tutto il contorno della bocca. Il tronco ed il collo senza posa si piegano ora all'innanzi, ora all'indietro, ora dai lati in tutte le guise possibili. Più di tutto ancora sono in movimento i muscoli delle estremità superiori, le guali vengono gettate di qua e di là, ora a sbalzi ed ora con innumerevoli contorcimenti, continuando ad alternarsi nelle articolazioni del cubito, della mano e delle dita la flessione e l'estensione, la pronazione e la supinazione, l'abduzione ecc. Le estremità inferiori sono alquanto meno interessate, ma pure anch'esse si trovano nell'impossibilità di eseguire con regola i movimenti intenzionali, ed è specialmente nel camminare che in esse si appalesa la mancanza d'armonia e di proporzione nelle contrazioni dei singoli muscoli, sicchè l'individuo incede dondolando, scalpitando ora su un fianco ora sull'altro, e ad ogni tratto s'arresta, quasi voglia raccogliere forza direttrice, poi di nuovo s'avanza e

di solito a passi precipitosi ed a sbalzi, dimodochè sembra debba ad ogni tratto cadere al suolo. Del resto si riproducono nel Pirovano i fenomeni che si osservano di regola nei coreici, cioè l'esacerbarsi dei disordini motori allorchè si crede oggetto di attenzione, e quando s'accinge ad eseguire qualche movimento volontario, nonchè la tranquillità sebbene non assoluta, durante il sonno ecc.

Dal punto di vista delle funzioni cerebrali psichiche i fenomeni più salienti furono perdita della memoria de' nomi degli oggetti e delle persone, mentre era ben conservata la memoria dei fatti; *sospettosità* spinta a tal grado da potersi qualificare per delirio di persecuzione; egli vede nemici in tutti quanti lo avvicinano, sospetta che tutti si occupino di lui e congiurino per fargli male, reclama ad ogni tratto pei mali trattamenti di cui asserisce di essere oggetto, sopratutto entra in furore se vede qualcuno a parlar sottovoce. Talora, senza causa di sorta o per pretesi maltrattamenti, scoppia in veri accessi di furore, durante i quali minaccia e tenta offendere chi l'avvicina. Altri fatti meritevoli di nota furono: alternative di voracità enorme e di rifiuto ostinato del cibo, perdita completa della *sensibilità* sessuale (ciò che nei momenti di calma venne dichiarato dallo stesso paziente), perdita della *affettività* in generale, non dando giammai la più piccola dimostrazione d'affetto e di speciale simpatia pei parenti o per le persone che l'avvicinavano prodigandogli attenzioni e cure.

Lo stato qui descritto si mantenne per tutto il tempo durante il quale il Pirovano stette in questo ospizio. Verso la metà dell'ottobre 1873 ammalò improvvisamente di polmonite, e ben presto comparvero i sintomi di suppurazione polmonare, sopravvenendo collasso e morte il 19 ottobre, all'età di 42 anni, 9 mesi dall'ingresso nell'ospizio degli Incurabili, 10 anni dalla comparsa della corea.

AUTOPSIA. — *Abito esterno*. — Corpo di media statura estremamente emaciato: scheletro ben proporzionato, cute di color terreo, sottile. Alla regione sacrale piccola piaga da decubito del diametro di un centesimo, intorno alla quale la pelle per la circonferenza di vari centimetri è annerita. Tessuto connettivo sottocutaneo quasi completamente privo d'adipe, muscoli di color rosso-cupo e asciutti.

Capo. — Cranio di forma regolare, pesante, con numerose infossature, massime in prossimità della fontanella anteriore, prodotte da usura per ingrossamento delle granulazioni del Pacchioni; diploe scarsa, pallida. Dura madre notevolmente ispessita d'aspetto tendineo, tenacemente aderente tanto alla base quanto alla volta, con vasi turgidi. Il seno longitudinale superiore contiene un coagulo molle sanguigno-fibrinoso. La superficie interna della dura madre aderisce mediante numerosi vasi alla pia. Levata la dura madre, nell'emisfero cerebrale destro scorgesi una pseudo-membrana, evidentemente di antica data, resistente, stipata, dello spessore, verso il mezzo, di 8 mill., la quale dal lobo frontale, cui per intero riveste, formandogli una specie di cappuccio, s'estende fino in prossimità del corpo calloso. Il massimo spessore della pseudo-membrana lo si nota in corrispondenza delle circonvoluzioni fronto-parietali; all'indietro ed all'innanzi essa va mano mano assottigliandosi, e diventa infine una esilissima, molle e trasparente membranella, che presenta scarse aderenze colla dura, mentre invece è piuttosto tenacemente adesa alla pia madre sottostante. Generale rilevante ispessimento della pia madre, e tale ispessimento è più che altrove spiccato in corrispondenza dei lobi frontali e parietali, fin verso la scissura di Silvio e posteriormente, in minor grado, fin sulle circonvoluzioni occipitali; le parti ispessite della pia madre hanno insieme un aspetto

madreperlaceo, e sono assai resistenti, tuttavia si svolgono senza produrre lacerazioni dalle circonvoluzioni. Vasi meningei in genere, e particolarmente le vene, turgidi e tortuosi. Le circonvoluzioni della superficie superiore degli emisferi, le fronto-parietali in particolar modo, e in qualche grado anche quelle della superficie esterna, verso la fossa di Silvio, appaiono divise da ampie anfrattuosità, laonde devonsi ritenere atrofizzate o raggrinzate in ragione della diversa ampiezza delle solcature. (Il massimo dell'atrofia corrisponderebbe alle circonvoluzioni frontali 2ª e 3ª, ed alle circonvoluzioni prefrontali: verrebbero in seguito le circonvoluzioni temporali trasversali). Sostanza corticale del cervello di colore grigio-rossastro carico, con limiti poco marcati rispetto alla sostanza bianca e con vasi molto spiccati. Sostanza midollare di color bianco-sporco con punteggiature sanguigne abbondanti, infiltrata di siero. Volta a tre pilastri molto rammollita. Ventricoli laterali distesi notevolmente da siero torbido; ependima alquanto ispessito ed irregolare; vasi ad esso sottostanti turgidi. Gli oggetti contenuti nei ventricoli offrono una generale diminuzione della consistenza, causata da imbibizione sierosa. Talami ottici poco pronunciati, a superficie alquanto irregolare; però spaccati, il loro tessuto non offre sensibili alterazioni. Veggonsi invece, già ad un primo sguardo, molto alterati ambedue i corpi striati, e massime il sinistro. In questo notansi in primo luogo varie chiazzette, la più grande delle quali, che trovasi verso il mezzo del corpo striato, del diametro di 6-8 mill., e tutte irregolari, distinte dal circostante tessuto d'aspetto normale sia per essere leggermente depresse, sia pel colore più rossigno splendente, sia perchè offrono una consistenza molto minore del normale tessuto di sostanza grigia. Praticata una spaccatura longitudinale di tutto il corpo striato, appare che alle chiazzette superficiali corrisponde un'alterazione del tessuto del corpo striato medesimo, estesa parecchi millimetri in profondità, e la modificazione del tessuto consiste nella grande diminuzione di consistenza, di guisa che in seguito al taglio i bordi si abbassano, nel colore rossigno splendente, e in generale nell' aspetto gelatinoso quale s'osserva nel tessuto del glioma o meglio nelle neoformazioni o trasformazioni infiammatorie della sostanza grigia degli organi nervosi centrali. Nella metà superiore della superficie di sezione dello stesso corpo striato le normali alterne strie midollari è grigie o non si scorgono, o appena se ne vede traccia; nella metà profonda le si vedono bensì, ma però molto meno distinte che nello stato normale. L'ependima che riveste il medesimo corpo striato oltre essere, come già venne notato, rammollito ed ispessito, nella sua parte anteriore presenta un' estesa e tenace aderenza di antica data colla corrispondente parete del corno anteriore del ventricolo laterale. Praticata una serie di sezioni longitudinali del cervello, parallelamente al piano mediano, si rileva che una striscia della sostanza midollare della larghezza di quasi un centimetro, che emana dal mezzo della superficie esterna del corpo striato, offre l'aspetto cinereo trasparente caratteristico della degenerazione grigia. Simile striscia la si scorge ben distinta, in mezzo alla sostanza bianca del centro ovale, fino alla distanza di 1 $^1/_2$ centimetro, poi va rapidamente scomparendo, tanto che a 2 centim. quasi non ne rimane più traccia.

Le alterazioni qui descritte del corpo striato sinistro si rinvennero anche nel destro, solo che in questo erano alquanto meno spiccate, cioè le isolette d'aspetto gelatinoso erano meno estese in larghezza e profondità, e meno pronunciata era la striscia di degenerazione grigia della sostanza midollare del centro ovale.

Proseguendo nell'esame anatomico del cervello si notarono numerose cisti del diametro di un grano di miglio ad un cece nei plessi coroidei, e sviluppo considerevole dei vasi sanguigni di questi organi. Volume della glandola pineale alquanto maggiore del normale; in essa però si notano due piccole cisti e numerose concrezioni calcaree. Ependima del 3° o 4° ventricolo e della fossa romboidale alquanto ingrossato e rugoso, però molle per imbibizione sierosa; vasi di queste parti turgidi e tortuosi; strie acustiche poco distinte.

Riguardo al *cervelletto*, col più attento esame non si riescì a scoprire che un considerevole turgore dei vasi meningei, ed una generale diminuzione di consistenza da infiltrazione sierosa. Accurate sezioni in vari sensi del nodo del cervello e del midollo allungato nulla fecero rilevare di anormale.

L'esame di vari gangli intercostali e del plesso semilunare diede del pari un risultato negativo, o al più in alcuni si notò una pigmentazione delle cellule gangliari un po' più ricca che normalmente.

Midollo spinale. — La dura madre abbenchè sia alquanto ispessita in tutta la sua lunghezza, e presenti qua e là alcune aderenze colla pia, pure appare uniforme e liscia. La pia madre è parimenti alquanto ispessita, i suoi vasi arteriosi e venosi turgidi di sangue e tortuosi; essa aderisce molto più che nello stato normale alla sostanza del midollo spinale. Quest'ultima, in causa probabilmente dell'infiltrazione sierosa, offre in generale un notevole rammollimento; sulle sezioni trasversali, praticate a brevi tratti di distanza, riesce poco distinta demarcazione fra la sostanza grigia e la bianca; questa col suo colore bianco-grigio splendente dà a divedere esservi un leggier aumento del connettivo interstiziale. Il colore grigiastro in alcuni punti è così spiccato, da far supporre che ivi il connettivo interstiziale abbia acquistata una prevalenza sulle fibre nervose. La porzione, che presenta più spiccata la colorazione grigia, trovasi nel midollo cervicale, ed ivi è con sufficiente precisione limitata alla parte interna dei cordoni posteriori, vale a dire ai cordoni cuneiformi di Goll; dalle porzioni superiori del midollo cervicale discendendo verso le inferiori, si rileva che la colorazione grigia dei cordoni di Goll, riesce manifesta, però meno delimitata dall'antecedente, anzi ora è più pronunciata verso l'innanzi (cordoni antero-laterali), ora verso l'indietro (cordoni postero-laterali). Anco in questa località l'alterazione va decrescendo dall'alto al basso, epperò mentre nella parte superiore del midollo cervicale la bordatura grigiastra si rileva con tutta evidenza, nel suo 3° inferiore invece ogni differenza dallo stato normale è quasi scomparsa.

Polmoni aderenti ambedue alle coste per fimbrie di tessuto cellulare tenaci, di antica data. Lobo inferiore del polmone sinistro disteso, duro, fragile, affatto privo d'aria; superficie esterna di color rosso-cupo. Superficie di sezione ove di colore rosso-cupo (epatizzazione rossa), ove di color grigiastro (epatizzazione grigia). Parenchima del lobo superiore del polmone sinistro e di tutto il polmone destro intensamente iperemico, però dappertutto soffice, crepitante, aereato. In tutti gli altri visceri del petto ed in quelli dell'addome nessuna alterazione degna di particolare menzione.

Esame microscopico del cervello, cervelletto e midollo spinale. — Un tal esame venne eseguito tanto mediante dilacerazioni a fresco e dopo lieve indurimento col bicromato di potassa, quanto mediante sezioni ottenute da pezzi completamente induriti col bicromato e coll'alcool. S'aggiunse poi lo studio col mio metodo della colorazione

nera, metodo che consiste nel produrre una particolare delicatissima reazione chimica sui vari elementi costitutivi dei tessuti nervosi, coll'immersione prolungata dei pezzi, già induriti col bicromato, in una soluzione di nitrato d'argento (1 °/₀).

Circonvoluzioni cerebrali. — Le alterazioni che appresso io verrò esponendo, riguardano le circonvoluzioni che presentavansi in massimo grado alterate, vale a dire le circonvoluzioni fronto-parietali superiori. Quanto alle altre circonvoluzioni, basterà il notare che le parietali posteriori apparvero notevolmente attaccate dalle stesse alterazioni, ma però in grado molto minore delle frontali. Alquanto meno alterate si rinvennero le temporali e quelle prospicienti la fossa del Silvio; seguivano le circonvoluzioni dell'*insula*, e da ultimo le occipitali, le quali apparvero pressochè intatte. — Ecco quanto trovo registrato nel mio protocollo relativamente alle circonvoluzioni fronto-parietali: *Vasi* in genere, e particolarmente i capillari, zeppi di globuli sanguigni; pareti loro ispessite, con corrispondente aumento e maggior spiccatezza dei nuclei; avventizie linfatiche sensibilmente ispessite, con numerosi elementi cellulari appiattiti, molti dei quali carichi di pigmento giallo o di granulazioni adipose, applicati all'interna loro superficie; spazi linfatici perivascolari in generale molto ampi, sparsi di gozzi e stringimenti, e contenenti numerosi corpuscoli linfatici, di cui buon numero carico di granuli di pigmento o di adipe. Dalle pareti dei canali perivascolari (guaina anista) veggonsi partire numerose e robuste fibre connettive, come s'osserva nei casi di sclerosi cerebrale.

Per ciò che riguarda *lo stroma connettivo* interstiziale della corteccia, spicca innanzi tutto la robustezza degli elementi cellulari a molteplici prolungamenti, tanto che essi possonsi ottenere isolati in quantità molto maggiore che nei cervelli normali. Insieme però evidentemente esiste anche un aumento numerico degli stessi elementi, e di più in essi notasi ingrossamento e maggior spiccatezza dei contorni del rispettivo nucleo; alcune presentano doppio nucleo. L'aumento numerico e la maggior robustezza degli elementi connettivi appare nel modo più evidente dopo un'immersione di 4-6 giorni in un'attenuata soluzione di bicromato di potassa. Lo strato connettivo superficiale, soprattutto, è così pronunciato, da potersi ottenere nel campo microscopico lunghe serie continue delle robuste, pigmentate, appiattite cellule da me descritte, cogli innumerevoli loro prolungamenti in parte molli e flessuosi, in parte rigidi e splendenti. — Le *cellule gangliari* si presentarono in svariati modi alterate, prevalendo nei diversi punti ora l'una alterazione ora l'altra. Innanzi tutto l'attenzione viene fermata sulla difficoltà estrema con cui, non soltanto a fresco, ma altresì dopo 2-6 giorni di immersione nelle tenui soluzioni di bicromato, ci riesce di ottener isolate qualcuna di tali cellule: s'ottengono invece dei corpi o affatto informi (riconoscibili per residui di cellule gangliari per la forma del nucleo, pel particolare aspetto granuloso della sostanza che circonda il nucleo medesimo, o per qualche accenno alla forma fusata o piramidale propria delle cellule nervose della corteccia), oppure ritraenti, quanto alla forma, il normale tipo delle cellule gangliari, ma raggrinzati, carichi di granuli di pigmento o di granuli adiposi, con scarsi ed assottigliati prolungamenti. In alcuni punti si notò prevalenza delle cellule aventi i caratteri che soglionsi riferire alla così detta sclerosi delle cellule gangliari, cioè aspetto omogeneo quasi cereo, nucleo poco appariscente, contorni spiccati, sottigliezza dei prolungamenti, grande fragilità, e finalmente difficilissima colorazione col carmino. In talune località prevalevano le cellule apparentemente affatto inalterate.

L'esame delle sezioni ottenute da pezzi induriti col bicromato di potassa colorate con carmino, poco fece aggiungere al qui descritto reperto; soltanto permise di rilevare con maggior chiarezza l'abbondanza delle cellule connettive, massime alla superficie della corteccia e lungo i vasi, e l'indeterminatezza dei contorni delle cellule gangliari, specialmente di quelle a piccolo e medio diametro della metà esterna.

Dettagli nuovi e più interessanti vennero invece rilevati coll'impiego dell'accennato metodo della colorazione nera.

Venne da me dimostrato [1] che lasciando per 24-48 ore dei pezzi di normale tessuto nervoso, induriti col bicromato di potassa o di ammoniaca, in una soluzione di nitrato d'argento (1 %), nei pezzi medesimi, per una reazione chimica intorno alla quale ora credo superfluo intrattenermi, si colorano in nero ora le cellule, ora le fibre nervose, ora le cellule connettive, ora parte degli uni e parte degli altri elementi, le quali diversità nel modo di verificarsi della reazione dipendono dal diverso periodo di indurimento a cui si trovano i pezzi trattati colla soluzione argentica.

Come nei cervelli normali si ponno, con sufficiente esattezza, determinare, ciò che venne da me fatto, le leggi a norma delle quali si verificano le diverse modalità della reazione, così parmi si possa calcolare qual altro dei dati dimostranti una patologica alterazione, la non riescita o la riescita incompleta della stessa reazione, dietro eguali procedimenti. — Ora nel caso che io sto descrivendo si verificò appunto il fatto che la reazione in alcuni pezzi delle circonvoluzioni o mancò quasi affatto, o si verificò in modo irregolare, mentre in altri, date le stesse precise condizioni, ebbe luogo nel solito modo. Ciò per quanto riguarda la riescita della reazione in generale. Venendo poi ad uno studio più dettagliato, rilevaronsi altre particolarità che mi sembrano degne di nota, cioè: 1.° mancanza od irregolarità della reazione, più marcate in una certa serie di elementi che in altri. La qual differenza apparve marcatissima facendo un confronto tra le cellule fusiformi, che abbondano nella metà profonda della corteccia, e le cellule piramidali, che prevalgono nella metà esterna; nelle prime la reazione riescì in generale assai più completa e regolare che nelle seconde: 2.° ineguale distribuzione delle alterazioni negli stessi pezzi. Gruppi di cellule gangliari aventi tutti i caratteri delle normali, vedevansi qua e là disseminati in mezzo a zone ove esistevano i segni delle più avanzate alterazioni; 3.° assottigliamento, gibbosità, rientranze in grado più o meno pronunziato del corpo di molte cellule, anche delle località altrimenti poco o punto alterate. Prolungamenti protoplasmatici in gran parte bernoccoluti, tortuosi, assottigliati, spesse volte filiformi.

Ancora più rimarchevoli, per la significazione fisiologica della parte interessata. mi sembrano le alterazioni osservate nel prolungamento nervoso (prolungamento *cilinder axis*).

Questo prolungamento, nelle sezioni dei pezzi di cervello normale trattati col mio metodo, offre quali caratteri a lui particolari la regolarità, la levigatezza, il decorrere per lunghi tratti (fin 6-700 μ) in linea retta, il dar origine, a 20-30 μ di distanza dal

(1) GOLGI. Sulla struttura della sostanza grigia del cervello. Gazzetta med. Lomb. 1873. — Sulla fina anatomia del cervelletto. Archivio per le malattie nervose, 1874.

punto d'origine, a numerosi filamenti emananti ad angolo retto, i quali, al pari di quelli di 2°, 3°, 4°, ordine che da essi emanano, essenzialmente riproducono i caratteri del filamento d'origine. — Nel caso patologico che sto descrivendo, oltrechè, in relazione alla notata atrofia dei corpi gangliari, la reazione nera del prolungamento *cilinder-axis* riescì molto più raramente che nei cervelli normali, si rimarcarono le seguenti differenze: sottigliezza considerevole esistente spesso fin dal punto d'origine, assottigliamento progressivo più rapido che normalmente, meno ricca ramificazione, difficoltà assai grande a poterlo seguire fino a considerevoli distanze (ciò che, al pari della povertà della ramificazione, probabilmente è inerente all'assottigliamento notato, il quale fa sì che la reazione risulti meno completa), decorso spiccatamente serpentino, e ingrossamenti o nodosità sparse tanto lungo il prolungamento nervoso propriamente detto, quanto lungo le sue diramazioni.

Le fibrille nervose provenienti dalla sostanza midollare, nella zona di passaggio da questa alla grigia, si presentano anch'esse, almeno in certo numero, in analogia alle alterazioni del prolungamento *cilinder-axis*, più gracili, d'aspetto meno omogeneo, con alcune nodosità.

Per ciò che riguarda le cellule connettive sia della corteccia sia della sostanza midollare, mercè il mio metodo, venne posto nella maggiore possibile evidenza e il loro aumento numerico e la insolita robustezza, sì del corpo cellulare che dei suoi prolungamenti, e le numerose connessioni colle ispessite pareti vasali, connessioni che non di rado vedevansi accadere mediante espansioni larghe quanto i capillari sanguigni, nonchè la forma appiattita lamellare, per ciò che riguarda le cellule della sostanza bianca.

Corpi striati. — Ancora più gravi e più estese, come già s'ebbe a rilevare nel reperto macroscopico, furono le alterazioni riscontrate in questi organi. Le cellule gangliari ben conservate si rinvennero in numero cospicuo soltanto nella parte profonda della sostanza grigia; in tutta la metà superiore l'alterazione delle cellule gangliari era pressochè generale, e vi si trovarono rappresentate tutte le alterazioni accennate per la corteccia. Di più, in vicinanza della superficie, e verso i confini delle descritte isole di tessuto gelatinoso di ambedue i corpi striati, esistevano varie estese strisce di sostanza grigia, in cui le cellule gangliari, coi principali loro prolungamenti, trovavansi in istato di completa degenerazione calcarea, chiaramente riconoscibile sia pel particolare splendore e per l'aspetto grossolanamente granuloso, sia pel disciogliersi della sostanza splendente dietro l'aggiunta di acido cloridrico o solforico, la quale soluzione avveniva senza sviluppo di bolle di gaz, ciò che fa ammettere che l'impregnazione fosse fatta da fosfato di calce, sia, finalmente, per la formazione dei caratteristici cristalli di solfato di calce dietro l'aggiunta dell'acido solforico. — Scomparendo la sostanza splendente e grossolanamente granulosa, restava ancora la cellula inalterata quanto alla forma, ma differente per l'aspetto, presentandosi affatto liscia ed omogenea: in alcune tuttavia, col carmino potevasi ancora dimostrare la presenza del nucleo. Nelle stesse zone contenenti le cellule calcarizzate si scorgevano poi fascetti di fibre nervose prese dalla stessa degenerazione, *cilinder-axis* sprovveduti in maggior o minor estensione di guaina midollare, e con ingrossamenti ove circoscritti e ripetuti, ove estesi (ipertrofia varicosa), discreto numero di cellule adipose granulari, enorme quantità, in taluni punti più vicini alla superficie, di corpuscoli amiloidei. Quanto alle isolette d'aspetto gela-

tinoso, esse risultarono con grande prevalenza costituite da elementi connettivi, con tutte le gradazioni di forma, che sogliońsi verificare nelle neoformazioni connettive cerebrali, vale a dire dalle piccole cellule tondeggianti alle cellule così dette aracnoidi. La struttura puramente connettiva, però si manifesta soltanto nel centro delle isolette; mano mano verso la periferia si riscontrano, in quantità sempre maggiore, fasci di fibre nervose, in parte normali e in parte nei suaccennati modi alterate, cellule gangliari, in genere, raggrinzate e riccamente pigmentate, od in istato di degenerazione calcarea, gruppi di cellule adipose granulari.

Risultati quasi eguali diede l'esame delle striscie grigie emananti dai lati dei corpi striati. Anche in esse, cioè, risultò la prevalenza degli elementi connettivi di forma diversa; insieme però, si rinvennero soltanto fibre, delle quali alcune poche normali, le altre sprovvedute di guaina midollare e spesse di varicosità, o con degenerazione adiposa più o meno avanzata del *cilinder-axis*, ed altresì, alcune poche, con degenerazione calcarea.

Lo studio delle sezioni, opportunamente eseguite, dei corpi striati fece soltanto mettere in maggiore evidenza il graduale passaggio del tessuto di sostanza bianca e grigia nelle isolette gelatinose e nelle strisce grigie, in modo da poter arguire che la trasformazione fosse avvenuta per una graduale formazione interstiziale di elementi connettivi e conseguente atrofia degli elementi nervosi.

Cervelletto. — Il rilievo delle alterazioni istologiche di quest'organo richiedette diligentissime e ripetute osservazioni, trattandosi non già di focolai, ma di alterazioni di elementi isolati e sparsi. — Infatti le prime osservazioni, con preparati per dilacerazione, diedero risultati affatto negativi. Continuate ciò non di meno le indagini trovavasi in grado rilevante diffusa una già molto avanzata alterazione, qual è la degenerazione calcarea delle cellule di Purkinje; successivamente scoprivansi poi alcune altre alterazioni meno appariscenti, ma non senza importanza. — La degenerazione calcarea delle cellule di Purkinje presentavasi qua e là disseminata senza alcuna legge; soltanto pare risiedesse con qualche predilezione verso il fondo delle circonvoluzioni di primo ordine. In nessun punto apparivano colpiti dall'alterazione più corpi gangliari riuniti, anzi estremamente raro fu il caso di vedere interessata un'intera cellula coi suoi prolungamenti. Con discreta frequenza invece presentavano la degenerazione i prolungamenti protoplasmatici, e massime la loro parte più periferica. Il prolungamento centrale (*cilinder axis*) ben di rado lo si vide preso dalla degenerazione calcarea, ed in ogni caso per brevi tratti, cioè non più di 10-20 μ. — Le altre diverse alterazioni qua e là riscontrate nel cervelletto furono: maggior sviluppo che d'ordinario delle così dette fibre radiate dello strato molecolare; cellule connettive dello strato dei granuli più facilmente isolabili ed in numero maggiore che nello stato normale, ed in gran parte cariche di granulazioni pigmentarie. — Delle fibre nervose che attraversano lo stesso strato rugginoso, alcune presentano lungo il loro decorso varie piccole nodosità e talune appaiono tempestate da granulazioni adipose. Cellule di Purkinje in generale difficilmente isolabili in causa della fragilità estrema del protoplasma e dei prolungamenti, e forse altresì per avviata decomposizione molecolare analoga a quella, più avanzata, delle cellule nervose della corteccia cerebrale.

Le alterazioni rilevate coll'aiuto della reazione argentica corrispondono a quelle del cervello, colla differenza però del grado e dell'estensione, qui molto minore. —

Innanzi tutto è da notarsi la riescita capricciosa della reazione, per ciò che riguarda le cellule di Purkinje; in alcuni punti essa aveva luogo pressochè come nel cervello normale, e le cellule vedevansi perciò in eleganti serie annerite, insieme alla ricca e bizzarra ramificazione dei prolungamenti protoplasmatici; in altri punti invece la reazione o aveva del tutto fallito, od era riescita in modo irregolare ed incompleto, ed ivi i corpi cellulari apparivano raggrinzati e bernoccoluti in modo da risultarne le più svariate deformazioni: del resto talune cellule deformate vedevansi qua e là frammischiate anche alle cellule normali. — Il prolungamento *cilinder-axis* seguiva all'incirca le sorti del corpo cellulare; frequentemente esso apparve non così omogeneo, regolare e levigato come normalmente, ma bensì sparso di nodosità e tortuoso e più o meno assottigliato, in qualche caso tempestato da fine granulazioni, e con diramazioni meno abbondanti che normalmente. Dall'insieme dell'esame però risultò l'impressione che il prolungamento *cilinder-axis* fosse in generale alterato meno frequentemente ed in minor grado che il corpo delle cellule ed i prolungamenti protoplasmatici. — Le fibre nervose che, venendo dai raggi midollari, nell'attraversare lo strato dei granuli, complicatamente ramificandosi, formano un intricatissimo plesso reticolare, in alcuni punti parvero anch'esse assottigliate, insolitamente serpentine, granulose. — Quanto alle cellule connettive, la colorazione nera ne fece particolarmente risaltare l' aumento nello strato dei granuli in genere, ed ancora più nella zona di confine tra questo strato ed il molecolare, ove vedevansi addossate, strettamente oltre il solito, alle cellule di Purkinje. Anormalmente robusti apparvero in generale i loro prolungamenti, ma sopratutto più robusti, più numerosi, più riccamente ramificati apparvero quelli che, partendo dalla superficie periferica delle stesse cellule connettive, attraversano lo strato molecolare, arrivando fino alla periferia dello strato medesimo, per ivi ripiegarsi orizzontalmente.

Midollo spinale. — Qui l'esame microscopico colla dilacerazione e colle sezioni per la sostanza bianca fece rilevare soltanto: 1.° un sensibile generale aumento del connettivo interstiziale e la presenza di una quantità considerevole di corpuscoli amiloidei; 2.° sclerosi, o degenerazione grigia ben dichiarata dei cordoni posteriori, e più particolarmente dei cordoni laterali di Goll, e dei cordoni laterali della porzione cervicale. — La distribuzione ed estensione della sclerosi risultò esattamente, quale venne descritta nell'esposizione del reperto macroscopico.

Per la sostanza grigia venne notato: straordinaria fragilità del corpo e dei prolungamenti delle cellule gangliari, ricca pigmentazione della massima parte delle medesime cellule, maggior robustezza e facile isolabilità delle cellule connettive a molteplici prolungamenti.

Non potè esser fatto lo studio col mio metodo del nitrato d'argento per inesatta conoscenza della tecnica relativa.

Giunto ora alla valutazione della serie dei reperti da me descritti, parmi debbasi innanzi tutto considerarne il valore dal punto di vista della patologia generale. Sotto questo riguardo, evidentemente essi nell'assieme devonsi riferire ai processi regressivi. Rispetto alle cellule nervose, la de-

generazione calcarea e la decomposizione molecolare probabilmente rappresentano l'ultimo stadio dell'alterazione; mentre invece l'aspetto più omogeneo ed il lieve assottigliamento ne rappresentano l' inizio. Il tutto, se ancora argomentasi in base alle leggi di patologia generale, deve considerarsi quale uno stadio secondario di alterazioni irritative od infiammatorie preesistite.

Il maggior sviluppo degli elementi connettivi, poi, parrebbe possa essere insieme causa ed effetto delle alterazioni degli elementi nervosi. — Gli immediati rapporti esistenti tra quegli elementi ed i vasi sanguigni fanno naturalmente supporre che essi abbiano subìto per i primi l' influenza dell'alterazione dei processi osmotici, che deve accompagnare l'aumentata pressione sanguigna endovasale nell' iperemia delle meningi e del cervello. Le modificazioni nutritive che in tali condizioni verificansi nelle cellule connettive (modificazioni che s'appalesano coll' intorbimento ed aspetto più granuloso del protoplasma, colla tumefazione dell' intera cellula, colla maggior spiccatezza, aumento del diametro e probabilmente scissione del nucleo, ecc.) è ben naturale si propaghino od esercitino una qualsiasi altra influenza sugli elementi nervosi, coi quali esistono rapporti tanto intimi. Le alterazioni degli elementi nervosi si svolgerebbero per proprio conto, passando per le diverse fasi, dalla tumefazione iperplastica all'atrofia e degenerazione calcarea od adiposa o pigmentaria. In ragione diretta del progresso dei processi di regressione degli elementi nervosi s'avanzerebbe lo sviluppo dello stroma connettivo. — Le alterazioni da me trovate nel soggetto, che fu argomento di questa relazione si ponno adunque considerare come risultati di un' encefalite interstiziale a lento decorso.

A questo punto parmi non affatto inutile il far rilevare la notevole analogia esistente tra le alterazioni trovate in questo caso di corea e quelle già da molti osservatori descritte come caratteristiche della paralisi generale progressiva degli alienati. — Infatti, l' ispessimento delle meningi, l'atrofia delle circonvoluzioni, massime frontali e parietali, l'aumento del connettivo interstiziale, l' ispessimento e l'aumento dei nuclei delle pareti vasali, la sclerosi, la degenerazione adiposa e pigmentaria, la decomposizione delle cellule gangliari della sostanza grigia cerebrale, di cui feci parola nel mio caso, sono altrettante alterazioni che trovano esattamente il loro riscontro nel quadro, che della demenza paralitica venne fatto da

Meschede [1], Meynert [2], Meyer [3], Magnan e Mierjeiewsky [4], Obersteiner [5], Lubimoff [6], B. Tuke e Rutherford [7], ecc.

Un tale avvicinamento del quadro anatomo-patologico delle due malattie parmi abbia tanto maggior valore, inquantochè per la paralisi progressiva già sarebbe dimostrato che le accennate alterazioni, cioè la sclerosi e la degenerazione delle cellule gangliari, l' ingrossamento delle pareti vasali, l'iperplasia del connettivo interstiziale, ecc., dagli autori ora citati riferite come caratteristiche della stessa malattia, altro non sono che una ultima fase delle alterazioni che si dovrebbero veramente considerare proprie della demenza paralitica [8].

Più significante ancora potrà apparire l'analogia dei reperti da me ora rilevati, se vogliasi altresì riflettere ai punti di contatto anche clinici esistenti tra la corea e la paralisi progressiva. In proposito mi limiterò a

---

(1) MESCHEDE. Graue Degeneration der subcorticalen Markschichten des grossen Gehirns bei paralytischen Geisteskrankheit. Centralblatt f. med. Wissensch. N. 7, 1868. — Ueber die fettige und. fettig.-pigmentöse Degeneration der Ganglienzellen des Gehirns in der paralitischen Geisteskrankheit. Virchow's Arch. vol. 34, pag. 81 e fascicolo di Novembre, pag. 100, 1872.

(2) MEYNERT. Studien über das pathologisch-anatomische Material der Wiener Irrenanstalt. Vierteljahrschrift für Psychiatrie, 1868.

(3) L. MEYER. Die pathologische Anatomie der Dementia paralitica. Virchow's Arch. vol. 58, pag. 310, 1873.

(4) MAGNAN. Des rélations entre les lésions du cerveau et certaines lésions de la moelle et des nerfs dans la paralysie générale. Gazette des Hôpitaux, 1871. — MAGNAN et MIERJEIEWSKY. Des lesions des parois ventriculaires et des parties sousjacentes dans la paralysie générale. Archives de phys. norm. et path. T. 5. — MAGNAN. De la lesion anatomique de la paralysie générale. Thèse, 1866.

(5) OBERSTEINER. Zur pathologischen Anatomie der paralytischen Geisteskrankheit. Virchow's Archiv. vol. 52, pag. 519.

(6) LUBIMOFF. Studien über di Veränderungen des geweblichen Gehirnbaues und deren Hergang bei der progressiven Paralyse der Jrren. Virchow's Arch. vol. 57, pagina 371, 1873.

(7) B. TUKE. On the morbid histology of the brain and spinal cord as observed in the insane. Brit. med. chir. Review, 1873.

(8) MEYER, che recentemente prese ad illustrare un tal punto, non esita a qualificare le dette alterazioni come secondarie, ed appoggiandosi ai reperti ottenuti in 20 casi di paralisi a decorso brevissimo, egli sostiene che veramente caratteristiche della paralisi progressiva siano soltanto le alterazioni di natura irritativa, e più precisamente la proliferazione delle cellule del connettivo perivasale; da questa alterazione, nelle forme a lungo decorso, si svilupperebbero le altre.

ricordare il caso della clinica del prof. Tommasi (1865), nel quale si ebbero vere alternative dei sintomi della mania paralitica progressiva, compreso il delirio di grandezza, e quelli della corea. Del resto nelle già citate memorie di Arndt e di Meyer trovansi registrate varie osservazioni di tal genere; e d'altra parte ognuno che abbia studiato il decorso della paralisi progressiva, può aver notato come, massime negli stadi avanzati della malattia, i disordini motori assumano talora sembianze coreiche. — La ragione per cui da alterazioni identiche per natura risultano due forme nosologiche sotto molti rapporti tanto diverse, forse devesi ricercare nella diversa distribuzione delle stesse alterazioni o nell'essere prevalentemente interessata questa o quella provincia cerebrale, oppure questa o quella serie di elementi. — In proposito si potrebbero citare le osservazioni di Meschede e di Lubimoff, ed anche di Magnan e Mierjeiewski, le quali proverebbero come nella demenza paralitica spesso l'aumento degli elementi connettivi prevalga nelle parti profonde della corteccia, ove predominano le cellule gangliari fusiformi, mentre nel mio caso invece era prevalentemente interessata la metà esterna, quella cioè, nella quale predominano le cellule piramidali.

Premesse queste brevi esplicazioni intorno all' interpretazione da me data ai riferiti reperti, parmi utile riassumere con rapidi tratti l' intero quadro del caso che fu argomento della presente relazione.

Dati eziologici. — Probabile influenza ereditaria per l' isterismo esistente nella madre; abuso di venere e di alcoolici.

Successioni morbose anatomiche. — Meningite diffusa ed ependimite dei ventricoli laterali; contemporaneamente, per diffusione, encefalite interstiziale o parenchimatosa inegualmente distribuita e prevalente nella sostanza grigia delle circonvoluzioni frontali e temporali e nei corpi striati; iperplasia del connettivo interstiziale; sclerosi, degenerazione adiposa, pigmentaria e calcare degli elementi nervosi, quali esiti del processo infiammatorio; probabili iperemie ricorrenti.

Al quesito: quali rapporti esistano tra queste alterazioni ed i sintomi della corea, io mi limiterò a rispondere, non potendo dare altra risposta più positiva, ricordando come fossero a prevalenza interessate precisamente quelle regioni cerebrali, che la fisiologia ci addita quali principali centri

motori e psico-motori, cioè *le circonvoluzioni fronto-parietali del cervello, i corpi striati, il cervelletto.*

Del resto è ovvio il supporre che le alterazioni infiammatorie primitive dei vari centri di sostanza grigia siano state accompagnate da corrispondenti disordini funzionali psichici o motori, i quali siano poi andati scemando col dissiparsi delle prime; che le ricorrenti iperemie siano state accompagnate da recrudescenze degli stessi disordini; e finalmente che disordini psichici e motori siansi fatti permanenti e progressivi col pronunciarsi delle alterazioni regressive. Ma resta pur sempre difficile a spiegarsi il meccanismo dei disordini coreici. — Fra tutte le ipotesi su tal argomento accennate, più verosimile, pel caso concreto, mi par quella, che farebbe dipendere i disordini coreici da mancanza di sincronismo o da sproporzione di attività dei diversi gruppi cellulari o delle diverse zone cerebrali. — Essa almeno, nel nostro caso, potrebbe valere tanto pel periodo acuto o di irritazione, quanto pel periodo ultimo, quando esistevano le forme di avanzato deperimento degli elementi. Qual dato positivo qui avrebbesi almeno la dimostrata distribuzione saltuaria delle alterazioni.

Dal punto di vista puramente anatomo-patologico, nel caso ora riferito parmi meritevole di particolare considerazione la degenerazione calcarea delle cellule gangliari dei corpi striati e del cervelletto.

La degenerazione calcarea delle cellule nervose degli organi centrali, in genere è da molto tempo conosciuta; primi la descrissero Förster (1), pel midollo spinale, e Virchow (2), pel cervello. Quest'ultimo autore, che studiò l'alterazione più particolarmente in riguardo alla genesi, ritiene che il processo, di calcificazione appartenga a quel gruppo di manifestazioni da lui descritto quale una delle particolarità delle parti morte entro l'organismo. Il medesimo autore, poi, avendo rilevato che la degenerazione si verifica con straordinaria frequenza in seguito ad influenze traumatiche sulle ossa craniche, ammise che la necrosi degli elementi sia una delle

(1) FÖRSTER. Jll. med. Zeit. III, t. 6, fig. 5. — Atlas d. mikrosk. path. Anat., t. 15, fig. 8.

(2) VIRCHOW. Arch. f. path. Anat. und Phys., vol. IX, pag. 620, 1856. — Verhandl. d. Berliner med. Gesellsch., pag. 253. — Verkalkung abgestorbener Gehirnzellen. Arch. f. path. Anat. u. Phys. vol. 50, p. 304, 1870.

conseguenze della contusione ed anche semplicemente della commozione della corteccia cerebrale.

Dopo questa osservazione di Virchow intorno alla degenerazione calcarea delle cellule gangliari del cervello nella letteratura medica vennero soltanto registrati i casi di Wiedemeister (1), di Heschl (2), di Zahn (3) e Klebs (4). Il primo l'osservò nel focolaio di rammollimento necrotico esitente nella provincia di diffusione (superficie inferiore dei lobi frontali) di un'arteria embolizzata; il secondo la vide nella sostanza cerebrale circostante ad un tubercolo del ponte di Varolio; Zahn trovò la degenerazione calcarea delle cellule gangliari nel tessuto cerebrale circondante una gomma sifilitica di un bambino; Klebs finalmente rinvenne la stessa alterazione nella massa caseosa esistente nel cervelletto di un individuo morto per tubercolosi. In nessuno di questi casi si potè dimostrare che avessero influito cause traumatiche.

Nel caso nostro la calcificazione delle cellule gangliari dei corpi striati è, per sè, meritevole di qualche rimarco per la sua sede, non constando siasi altre volte riscontrata in detti organi, sebbene frequentissima ivi sia la estesa degenerazione calcarea delle pareti vasali (5), e per la sua estensione, che in ambedue i corpi striati era veramente considerevole.

Quanto alla genesi, io ammetto volentieri, con Virchow, che, in generale, la degenerazione calcarea delle cellule gangliari degli organi centrali nervosi sia una delle particolarità delle parti morte entro l'organismo, ritenuto però che la necrosi degli elementi non sia soltanto di origine traumatica, ma possa avere diverse altre origini. Nel nostro caso la necrosi sarebbe, come già ho notato, un ultimo risultato di un processo infiammatorio cronico comune; mentre nel caso di Wiedemeister la necrosi sarebbe da intercettata nutrizione per embolismo arterioso, ed in quello di Heschl da compressione esercitata dal tubercolo, ecc.

---

(1) WIEDEMEISTER. Verkalk. d. Gehirnzellen. Virchow's. Arch vol. 50, p. 340, 1870.

(2) HESCHL. Wien. Wochenschr, n. 41, 1870.

(3) ZAHN. Verkalkte Ganglienzellen bei Syphilis congenita. Correspondenz-blatt der Schweizer Aertzte, n. 3, 1872.

(4) KLEBS. Bemerkungen über die Verkalkung der Ganglienzellen. (In continuazione della precedente osservazione di Zahn).

(5) GOLGI. Sulle alterazioni dei vasi linfatici del cervello. Estratto dalla Rivista Clinica di Bologna, pag. 33, 1870.

Più rimarchevole ancora parmi la degenerazione calcarea delle cellule di Purkinje. Il caso è fra i più rari, e infatti che offra con esso qualche analogia nella letteratura havvene uno solo, quello di Roth [1], il qual osservatore trovò la degenerazione calcarea delle cellule di Purkinje in un focolaio di rammollimento (probabilmente da interrotta circolazione) esistente alla superficie inferiore dell'emisfero cerebellare sinistro, in un uomo morto per tubercolosi miliare del polmone, fegato, reni e delle meningi. — La singolarità del mio reperto parmi che sopratutto risulti dal modo di distribuzione dell'alterazione, cioè dal riscontrarsi essa non già in focolai, come costantemente venne finora osservato da Virchow, da Wiedemeister, da Heschl e dallo stesso Roth, ma disseminata in singoli elementi, o porzioni di elementi isolati. Tal modo di distribuzione rende per vero alquanto difficile lo spiegarne la genesi, perchè non saprebbesi comprendere come possa accadere una necrosi di elementi in quella guisa disseminata; ma ad ogni modo intorno a ciò la più verosimile spiegazione sarebbe ancora quella che farebbe considerare il deperimento, e forse la necrosi e la successiva degenerazione calcarea delle cellule gangliari, come le conseguenze ultime di un lento processo infiammatorio interstiziale.

Finalmente credo debbasi ancora prender nota del fatto, da me rilevato, che la degenerazione calcarea trovavasi di molto più diffusa nelle fine e periferiche diramazioni dei prolungamenti protoplasmatici, che nei grossi tronchi e nel corpo cellulare e prolungamento nervoso. Un tale fatto parrebbe in relazione col modo d'invasione della degenerazione; parrebbe indicare, cioè, che l'alterazione incominciasse alla periferia dello strato molecolare o nelle ultime diramazioni dei prolungamenti protoplasmatici, e di là procedesse verso le parti più centrali.

---

(1) ROTH. Verkalkung der Purkinje'schen Zellen des Cerebellum. Virchow's Archiv, vol. 53.

VIII.

SUI GLIOMI DEL CERVELLO

(TAV. XLIV)

RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIATRIA E DI MEDICINA LEGALE DI REGGIO-EMILIA, 1875

Col nome di gliomi Virchow volle designare quelle neoformazioni che si sviluppano dallo stroma interstiziale (così detto *glia* o *nevroglia*) degli organi centrali nervosi, e che nella loro struttura riproducono quella dello stroma interstiziale medesimo.

Appena è d'uopo dire che la descrizione della struttura de' gliomi data da Virchow fu in perfetta armonia col concetto che lo stesso autore si era formato della sostanza, da lui detta *nevroglia* o *cemento nervoso*. Infatti, siccome un tal *cemento nervoso,* quello almeno degli strati midollari e grigi, egli lo descriveva quale una sostanza molle, amorfa o finamente granulosa, in cui stanno disseminati, in quantità assai notevole, elementi cellulari di forma arrotondata o lenticolare, assai molli e fragili, aventi un contenuto finamente granulare e dei nuclei grandi, pur d'aspetto granulare, così i gliomi li descriveva come essenzialmente costituiti da elementi tondeggianti o lenticolari o fusiformi o stellati, situati in una sostanza fondamentale granulare od amorfa a fresco, reticolare (nel senso di Schultze) nei pezzi induriti, e qualche volta anche distintamente fibrillare. Dalla diversa quantità o qualità di tale sostanza intercellulare, Virchow faceva precipuamente dipendere le più salienti modificazioni d'aspetto e struttura de' gliomi.

Egli notava, per esempio, come la sostanza intercellulare talvolta prende sviluppo così considerevole, che gli elementi appariscono disgiunti gli uni dagli altri, isolati o riuniti in gruppi, mentre altre volte, e più di sovente, essa è tanto scarsa da richiedersi la più attenta osservazione per riconoscerne la presenza; risultando in tal caso che i nuclei si presentano

quasi immediatamente contigui, così stipati, come lo sono i nuclei degli strati granulari.

Un tal concetto di Virchow sulla struttuta de' gliomi venne generalmente abbracciato, così come era quasi generalmente ammesso quello concernente la normale costituzione dello stroma interstiziale dei centri nervosi.

Le controversie che dopo le pubblicazioni di Virchow (1846) intorno alla *nevroglia* continuarono ad agitarsi tra Wagner, Leydig, Henle, Gerlach, Besser, ecc., comecchè vertenti più sulla sua natura che sulla forma dei suoi elementi costitutivi, non ebbero influenza sulle idee intorno alla struttura dei gliomi.

Non potè essere lo stesso dopo gli studi sul connettivo degli organi nervosi centrali fatti da Deiters (1) e da me (2), ai quali, confermandone i risultati, tennero dietro quelli di Jastrowitz (3), di Butzke (4) e di Boll (5); essendochè per tali studi il concetto Virchowiano sulla costituzione del connettivo cerebrale veniva radicalmente modificato.

Non è mio intendimento di riandare qui per intero la storia delle ricerche ora accennate, tanto più che su tale argomento dovrò quanto prima ritornare con altro lavoro; voglio però ricordare come a Deiters spetti veramente il merito di avere dimostrato nel modo più positivo l'esistenza di caratteristiche cellule connettive negli organi centrali nervosi, e di avere inoltre data una descrizione, se non esatta, certamente non molto lontana dal vero degli stessi elementi. Per altro devesi pur notare, che Deiters attribuiva ancora una parte assai grande alla sostanza *porosa* o *granulare;* e di più che soltanto ad una piccola parte degli elementi in tal sostanza *sospesi,* egli attribuiva la forma di cellule a corpo ben pro-

---

(1) DEITERS. Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menschen und der Säugethiere, Braunschweig 1865. Cap. II, Ueber die Bindesubstanz, ecc., pag. 27.

(2) GOLGI. Sulla sostanza connettiva del cervello (*Rendiconti del R. Istituto Lombardo di Scienze e Lettere,* aprile 1870). — Contribuzione alla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso (*Rivista Clinica di Bologna,* 1871-1872). v. in queste « Opera omnia », pag. 1-5.

(3) JASTROWITZ. Studien über die Encephalitis und Myelitis des Ersten Kindesalters (*Arch. f. Psych. und Nervenkrank.*, vol. III. 1872, pag. 162).

(4) BUTZKE, Studien über den feineren Bau der Grosshirnrinde (*Arch. f. Psych. v. Nervenk*, vol. III, 1872, pag. 575).

(5) BOLL. Die Histiologie und Histiogenese der Nervösen Centralorgane Berlin, 1873 Cap. 3. Das Bindegewebe, ecc., pag. 5.

nunziato e con numerosi, lunghi e finissimi prolungamenti; contava invece come prevalenti i nuclei liberi o contornati da un tenuissimo strato di protoplasma.

La descrizione più esatta degli elementi connettivi degli organi centrali venne da me data nella comunicazione: *Sulla sostanza connettiva del cervello* (1870), e nella estesa memoria successivamente pubblicata (1871-72) *Intorno alla fina anatomia delle diverse parti del sistema nervoso centrale:* e in proposito amo qui richiamare l'attenzione sulle mie figure 2, 5, 6. 7, come quelle, che, fra le sin qui pubblicate, più s'avvicinano alla realtà. Ancora da me, poi, venne esplicitamente formulato il concetto, che lo stroma connettivo interstiziale sia, se non esclusivamente, certo in grandissima prevalenza formato dalle cellule connettive a corpo pronunciato, contornate da una innumerevole serie di prolungamenti filiformi lunghissimi, molti dei quali vanno ad inserirsi alle pareti vascolari.

Le descrizioni del connettivo degli organi nervosi centrali, successivamente pubblicate, sono ben lungi dall' aver raggiunto, tranne forse in alcuni piccoli particolari, il grado di esattezza che si trova nella testè citata mia memoria; ma di queste per ora non voglio occuparmi.

Ciò che sopratutto ora a me importa di stabilire è, che per opera degli ultimi studî istologici venne posto fuori di dubbio, che lo stroma interposto alle cellule ed alle fibre nervose, tanto del cervello e cervelletto, quanto del midollo spinale, è essenzialmente costituito: nella sostanza bianca, da cellule a corpo appiattito e largo, il quale continuasi in un grandissimo numero di fini, lunghi e raramente ramificati prolungamenti; nella sostanza grigia, da cellule a corpo irregolare contornate da una fitta siepe di finissimi prolungamenti, non tanto raramente ramificati, in parte d'aspetto granuloso, in parte omogenei e splendenti, ai quali nella costituzione dello stroma interstiziale spetta probabilmente la più considerevole parte, se non esclusiva.

Ora, siccome è ormai indiscutibile assioma di patologia generale, che la struttura delle neoformazioni viene sempre improntata dalla struttura delle parti, da cui le neoformazioni medesime hanno origine, così è ovvio il supporre, che le neoformazioni, quali sono appunto i gliomi, il cui punto di partenza è il connettivo interstiziale del cervello e delle altre parti del sistema nervoso centrale, offrano una struttura analoga a quella del medesimo connettivo, vale a dire siano essenzialmente costituiti di cellule analoghe alle testè accennate normali.

Una così ovvia ipotesi da me fatta sin da quando, nel laboratorio di patologia sperimentale dell'Università di Pavia, ottenevo i primi risultati intorno alla normale costituzione del connettivo cerebrale, io poteva ben presto confermarla collo studio di 2 casi di glioma, l'uno della corteccia (gennaio 1871), l'altro della sostanza bianca del cervello (luglio 1871), i quali, con adatto metodo da me studiato, risultarono quasi esclusivamente formati da elementi, che per la forma avevano un esatto riscontro nelle cellule connettive normali, rispettivamente della corteccia e della sostanza bianca.

Fondandomi su queste osservazioni, io non esitavo ad esprimere l'opinione, *che per veri gliomi si dovessero qualificare soltanto quelle neoformazioni, le quali sono in prevalenza costituite da cellule a molteplici prolungamenti, cellule raggiate, analoghe a quelle che normalmente veggonsi per ogni dove in grande quantità distribuite negli organi nervosi centrali.*

Le stesse osservazioni venivano poi controllate e confermate dal prof. Bizzozero, il quale anzi, traendone leggi generali, le menzionava tanto nella memoria « *Del rapporto che sta fra la struttura dei tumori, e la natura del tessuto da cui prendono origine* » (1), quanto nelle *Lezioni di Patologia generale* dettate a Torino (2).

Ad ulteriore conferma, poi, delle deduzioni mie e del Bizzozero s' aggiunsero non ha guari due casi di glioma cerebrale descritti da Simon (3).

L'uno di questi tumori, della grossezza di un pugno, risedente nello spessore dell'emisfero cerebrale destro, constava completamente delle cellule connettive a molteplici prolungamenti, cellule di Deiters, secondo Boll; a forma di ragno, secondo Jastrowitz. L'altro, lungo 19 cm., largo 11, sviluppatosi dall'ependina del ventricolo laterale sinistro, all'ingresso del

---

(1) Memoria letta all'Accademia di Medicina di Torino. Seduta 9 agosto, 1872.

(2) BIZZOZERO. Lezioni di Patolog. Gen. date nella R. Univ. di Torino l'anno 1872-73, riassunte da S. Losio ed E. Morra, pag. 375.

(3) TH. SIMON. Das Spinnenzellen und Pinsenzellen-Gliom - Ein Beitrag zur Geschwulstlehre (*Arch. f. pathol. Anat. und Physiol.* Fasc. di luglio 1874).

In questa nota l'A. mostrò di conoscere poco la letteratura, che riguarda gli studi sinora fatti sul connettivo normale degli organi nervosi centrali, e meno ancora quella concernente i gliomi.

corno posteriore, conteneva grande numero, un terzo circa della totale quantità de' suoi elementi costitutivi, di cellule a forma di pennello, analoghe a quelle che Boll (v. fig. 3ª della memoria di quest'autore) avrebbe veduto nella sostanza bianca del midollo spinale, nei talami ottici, ecc.; cellule cioè, a corpo di forma triangolare, dal cui lato basale soltanto partivano innumerevoli fibrille, mentre l'apice prolungavasi in un largo e lunghissimo peduncolo non ramificato, d'aspetto omogeneo.

Pertanto l'esistenza de' *gliomi,* che riproducono, in modo più o meno esatto, la struttura dello stroma interstiziale dei centri nervosi potrebbe ormai dirsi un fatto entrato nel patrimonio della patologia generale. Tuttavia, siccome il fatto sembra non per anco abbastanza conosciuto, il che appare anche dalla nota di Simon testè citata (nella quale il caso di glioma con cellule a forma di ragno è descritto come affatto nuovo, nè generalmente ammesso), così parmi non senza interesse ritornare ora sull'argomento, facendo qui un breve cenno dei casi di glioma da me studiati.

Il richiamare in modo speciale tale argomento della costituzione de' gliomi, parmi possa essere di qualche interesse tanto dal punto di vista puramente isto-patologico, specialmente per un più esatto differenziamento fra il glioma ed il sarcoma, quanto anche da un punto di vista pratico.

Riguardo al primo punto, importa ricordare come Virchow dichiari « che la distinzione de' *gliomi* dai sarcomi offre grandissima difficoltà, tanto che in molti casi è affatto arbitrario lo scegliere il gruppo ove collocare la neoformazione cerebrale ». E invero di fronte alla descrizione della nevroglia e dei gliomi fatta da Virchow, non saprebbesi ove trovare un criterio differenziale di qualche sicurezza tra questi ed i sarcomi. Ora invece, restando fedeli al concetto fondamentale, che i gliomi sono tumori da tessuto connettivo, che riproducono nella loro propria struttura la struttura del connettivo de' centri nervosi, saremo autorizzati a riserbare quel nome ai tumori che in totalità od in prevalenza sono formati dalle cellule connettive raggiate, caratteristiche degli organi centrali nervosi; dovremo invece qualificare per sarcomi le neoformazioni costituite da elementi arrotondati o fusiformi, cioè da elementi che hanno il loro tipo nel connettivo embrionale.

Nè si dica che i piccoli elementi tondeggianti, che Virchow dava

quasi come caratteristici de' gliomi, hanno il loro riscontro nei così detti granuli della corteccia cerebrale e cerebellare, della sostanza grigia de' corni d'Ammone, ecc. Questi pretesi nuclei, liberi o circondati da tenuissimo strato di protoplasma, non sono punto, come recentemente venne da me dimostrato, quali li farebbe supporre la denominazione, colla quale vengono generalmente designati; ma sono vere piccole cellule fornite di 3, 4, 6 prolungamenti, e, ciò che più importa, di natura nervosa, in connessione colle fibrille nervose.

Il solo attributo di nervose, che alle stesse piccole cellule si conviene, vale ad escludere l'idea ch'esse possano passare come prototipo degli elementi gliomatosi, non meno che ad eliminare altresì l'ipotesi ch'esse possano prender parte alla produzione degli stessi elementi gliomatosi; ma a confermare la radicale differenza tra le cellule de' gliomi ed i così detti *granuli* s'aggiunge poi la essenziale differenza di forma, essendochè ne' granuli devesi riconoscere il modo di ramificazione, che può dirsi tipico per le cellule nervose.

Questa più precisa demarcazione tra il glioma ed il sarcoma parmi non priva di un certo interesse anche sotto l'aspetto pratico, perchè sarebbe in esatto rapporto colla differenza, che le stesse due sorta di neoformazioni connettive presentano rispetto al decorso e rispetto all'influenza sull'organismo. Le neoformazioni costituite da elementi analoghi a quelli del normale stroma interstiziale dei centri nervosi, i veri gliomi, agiscono come una morbosità puramente locale, non sono punto di natura maligna, per quanto gravi possano altrimenti essere gli accidenti che producono; le neoformazioni invece costituite da cellule arrotondate, che ricordano gli elementi de' sarcomi, sono pericolose, non solo perchè recano danno all'individuo comprimendo il cervello od altro, ma ancora perchè possono dare origine a metastasi, vale a dire hanno gli attributi delle così dette *neoformazioni maligne*. I pochi casi descritti di gliomi con metastasi appartennero sicuramente ai sarcomi.

OSSERV. 1.ª — Torti Enrico, affetto da epilessia con idiozia, quella comparsa all'età di 13 anni, questa gradatamente sviluppatasi a cominciare dall'epoca in cui si manifestarono gli accessi convulsivi, moriva all'età di 24 anni, in seguito a violenti continuati accessi di epilessia, nella clinica del Prof. Lombroso in Pavia il 31 gennaio 1871.

Aperta la cavità cranica e denudato il cervello si nota che le circonvoluzioni pa-

rietali superiori, e precisamente la porzione più elevata delle circonvoluzioni, che delimitano il solco di Rolando, (circonvoluzione centrale anteriore e posteriore,) presentansi insolitamente rilevate rispetto alle circostanti, pur conservando la regolare superficie tondeggiante; si sarebbe detto propriamente che le accennate porzioni di quelle due circonvoluzioni avessero preso un incremento colossale. Generale è l'iperemia meningea, ma in corrispondenza delle accennate regioni alterate essa appare più che altrove spiccata. Al tatto le circonvoluzioni rigonfiate si presentano di una mollezza straordinaria e quasi fluttuanti praticatene delle sezioni verticali, si scorge che l'apparente enorme incremento delle circonvoluzioni è prodotto da un tessuto molle, semitrasparente, d'aspetto gelatinoso, di color rossigno ortensia, formante uno strato dello spessore di 1, 2, 3 cent. sovrapposto ai due terzi interni della corteccia, senza che per altro si possa riconoscere un preciso confine tra il tessuto neoformato e la sostanza grigia; notasi invece un graduale passaggio della stessa sostanza grigia al tessuto gelatinoso.

In qualche punto non è soltanto il terzo esterno della corteccia che direbbesi scomparso per dar luogo al tessuto patologico, ma i due terzi e ben anche, in rari punti, la totalità, sicchè ivi si scorge un graduale diretto passaggio dallo stesso tessuto gelatinoso alla sostanza bianca. Nè soltanto la parte esterna o superiore delle circonvoluzioni appare invasa dalla neoformazione; questa continuasi anche nella loro superficie rivolta verso le anfrattuosità; sul fondo di queste, per la fusione del tessuto gliomatoso avanzantesi dalle due contrapposte superfici, notansi larghe isole dello stesso tessuto. La pia madre, che nelle altre circonvoluzioni staccasi con tutta facilità dalla corteccia, nelle parti alterate è intimamente connessa col sottostante tessuto patologico, di guisa che volendola staccare porta seco uno strato di sostanza gelatinosa.

Esame microscopico. — L'esame microscopico venne fatto tanto colla dilacerazione, a fresco e dopo un'immersione di 4, 6, 10 giorni in un attenuata soluzione di bicromato di potassa, quanto colle sezioni, praticate sui pezzi induriti col bicromato.

Le dilacerazioni a fresco fanno già riconoscere, che la neoformazione contiene un grande numero di cellule analoghe a quelle, che normalmente si trovano nella corteccia e che per intero compongono lo strato superficiale della medesima. Però con questo primo esame, insieme a tali elementi, veggonsi moltissime cellule tondeggianti, prive di prolungamenti, che ricorderebbero gli elementi gliomatosi tondeggianti descritti da Virchow. Per altro è facile riconoscere, che l'abbondanza di questi elementi tondeggianti dipende da ciò che essi, per l'estrema loro mollezza, ci si presentano mutilati e non nella vera loro forma. È facile anzi il rilevare che colla dilacerazione a fresco si presentano più o meno conservati soltanto gli elementi più robusti, cioè quelli situati verso la periferia della neoformazione. Pertanto nello studio della forma degli elementi costitutivi del neoplasma, può dirsi veramente attendibile soltanto il risultato dell'esame fatto colla dilacerazione, dopo un certo indurimento ottenuto con un'attenuata soluzione di bicromato e colla successiva imbibizione carminica, giusta il metodo da me esposto per lo studio del connettivo normale del cervello e midollo spinale.

La forma di gran lunga preponderante degli elementi costitutivi del tessuto gelatinoso è quella di cellule a corpo irregolarmente tondeggiante od ovale, della grandezza di 15, 20, 25 μ, fornite di una innumerevole quantità di prolungamenti filiformi, lunghissimi, in parte flessuosi, in parte rigidi, per lo più non ramificati, oppure rami-

ficati dicotomicamente in prossimità della loro origine. Sono assolutamente de' fasci fibrillari che veggonsi partire in ogni direzione dalle singole cellule, e riesce facile il rilevare come lo stesso corpo cellulare si continui nei prolungamenti, sicchè questi spesso appaiono larghi e schiacciati sul principio, acquistando l'aspetto di fibrille uniformi omogenee soltanto ad una certa distanza dal punto di partenza.

La massima parte di queste cellule contiene un solo nucleo a contorni spiccati, di forma tondeggiante od ovale: talune ne contengono due ed alcune poche persino tre o quattro. In molte, massime fra quelle degli strati più esterni della neoformazione, il corpo cellulare è occupato da numerosi granuli di pigmento giallo, i quali non di rado sono in numero così cospicuo da coprire per intero il nucleo, continuandosi altresì qualche volta nei prolungamenti.

Quale più notevole variante del tipo di elementi qui descritti, si riscontrano particolarmente verso le parti profonde della neoformazione, numerose cellule tondeggianti ed abbastanza regolari, a nucleo rotondo, con sostanza cellulare assai scarsa, molle e finamente granulare, del pari contornate da grandissimo numero di prolungamenti, i quali però, anzichè apparire omogenei, splendenti, robusti, si presentano delicatissimi, d'aspetto finamente granulare, che richiama quello delle ultime terminazioni de' prolungamenti, protoplasmatici delle cellule nervose. Si presenta poi ancora un certo numero di cellule appartenenti allo stesso tipo delle cellule precedenti, ma provvedute di mediocre o scarso numero di prolungamenti ed alcune altresì che assolutamente paiono esserne prive, ed aventi i caratteri delle cellule embrionali, le quali perciò si direbbero rappresentare i primi stadi di sviluppo delle cellule connettive.

Finalmente, dilacerando frammenti di neoformazione, tolti dai suoi strati profondi si presentano all'esame altri elementi, che per nulla affatto somigliano ai descritti, avendo invece una speciale fisonomia, che richiama quella delle cellule gangliari della corteccia. Sono cellule del diametro di 15, 20, 30 μ di forma tondeggiante globosa od ovale o piriforme, a contorni spiccati, constanti di una sostanza d'aspetto granulare, simile a quella delle cellule gangliari, la qual sostanza continuasi in uno scarso numero di prolungamenti, aventi del pari un aspetto granulare e ramificati dicotomicamente in modo identico ai così detti prolungamenti protoplasmatici. Negli strati più profondi della neoformazione si riscontrono altresì molte fibre midollari e semplici, ed anche buon numero di ben caratteristiche cellule gangliari.

Lo studio delle sezioni di pezzi induriti col bicromato non servì che a confermare ed a mettere in maggiore evidenza quanto s'era già rilevato coll'esame per dilacerazione.

La metà esterna della neoformazione riconobbesi evidentissimamente costituita, in modo esclusivo, dai robusti elementi connettivi, dapprima descritti, i cui prolungamenti, riuniti in fasci, vedevansi in prevalenza disposti orizzontalmente, nel modo da me notato pel sottile strato connettivo superficiale della corteccia normale. Negli strati più profondi la costituzione della neoformazione appare più delicata, abbenchè ancora puramente connettiva. Le cellule presentano contorni meno spiccati, ed hanno forma meno irregolare; ed i loro prolungamenti non sono tanto rigidi e splendenti come verso la superficie, ma sono invece più fini e molli, ed hanno il già notato aspetto granuloso. In alcuni punti delle sezioni, massime in quelle ottenute da pezzi, nei quali l'indurimento aveva raggiunto un considerevole grado, si ha la ben nota apparenza di

un tessuto granulare, in cui siano distribuite numerose cellule tondeggianti: ma con un opportuno trattamento, vale a dire collo spennellare delicatamente o collo scuotere in una provetta contenente acqua le sezioni imbevute col carminio, si riesce a mettere in evidenza la costituzione analoga a quella degli strati più esterni.

Più profondamente ancora la struttura si modifica soltanto per la presenza degli accennati elementi, che per l'aspetto ricordano le cellule nervose, senza precisamente averne la forma. Passando dagli strati, in cui esistono caratteristiche cellule nervose verso l'esterno, si nota che gli accennati elementi vanno diventando mano mano più rari, per scomparire all'incirca in corrispondenza del limite esterno del terzo profondo della neoformazione; e viceversa si nota che dall'esterno all'interno gli stessi elementi, tanto per la forma, quanto per la disposizione, vanno assumendo una somiglianza sempre maggiore colle cellule nervose. Dando poi uno sguardo d'assieme alle sezioni verticali interessanti per intero lo strato neoformato e la circonvoluzione corrispondente, si rileva, scorrendo dal basso all'alto, che in generale negli strati profondi della corteccia non esistono notevoli variazioni di struttura: ma che mano mano verso l'esterno, già prima che incominci il tessuto d'aspetto gelatinoso, diventano maggiori del normale gli interstizi tra le cellule gangliari ed i fasci di fibre nervose. Questi ultimi, per la sempre maggiore intromissione di tessuto interstiziale, divergono rapidamente gli uni dagli altri, si espandono, si decompongono, non rimanendo in breve che rare isolate fibre. Buon numero di queste però vedonsi oltrepassare gli strati in cui si trovano le caratteristiche cellule gangliari, per disperdersi negli strati in cui stanno disseminate le suddescritte cellule globose o piriformi somiglianti alle nervose. Oltre di lì il tessuto offre la struttura connettiva pura. Nei diversi strati poi, tanto della neoformazione quanto della corteccia, abbondano i vasi sanguigni a pareti inspessite e turgidi di sangue.

Da questa descrizione risulta con tutta evidenza che la neoformazione connettiva si era sviluppata dallo stroma interposto agli elementi nervosi, i quali, per simile abnorme sviluppo, si erano allontanati gli uni dagli altri, senza prender parte allo sviluppo della neoformazione stessa.

Intorno a ciò però è d'uopo notare, non potersi in modo assoluto decidere, se le forme cellulari dianzi accennate, come aventi qualche tratto di somiglianza colle nervose, si debbano considerare risultanti da neoformazione, oppure come preesistenti cellule nervose in diversa maniera modificate per gli alterati loro rapporti di nutrizione in mezzo al lussureggiante stroma connettivo interstiziale. La soluzione di una tale questione si collega con quella della possibilità di riproduzione o di una vera neoformazione di cellule gangliari; la quale possibilità, da molti ammessa come assolutamente certa, da recenti esperienze sarebbe posta in dubbio.

La neoformazione riproduceva esattamente (se si eccettui una certa maggiore robustezza degli elementi) la struttura del connettivo della cor-

teccia cerebrale, anzi in certo modo si potrebbe dire, che in molti punti essa rappresentava uno sviluppo enorme del tenue strato connettivo che normalmente si trova sotto le meningi.

OSSERVAZ. 2ª. — Questa concerne un caso di glioma del ponte del Varolio, in una bambina di 6 anni, morta nel luglio 1871, nella clinica oculistica di Pavia. Lo studio ho potuto farlo per gentile concessione del Prof. Manfredi, allora assistente in quella clinica.

La neoformazione, della quale ebbi soltanto alcuni pezzi, s'era evidentemente sviluppata alla periferia de' cordoni midollari di quella regione. Rispetto alle parti circostanti non alterate del ponte, essa formava una rilevatezza semisferica, all'incirca della grandezza di una grossa fava, di consistenza carnosa-molle, di color bianco cinereo ed avente la particolare semitrasparenza od aspetto gelatinoso proprio delle neoformazioni connettive degli organi nervosi centrali. Alla periferia il tumore non era esattamente delimitato rispetto al tessuto nervoso, ma vi si scorgeva un graduale passaggio del tessuto cinereo al tessuto de' fasci midollari; qua e là anzi, questo graduale passaggio era segnato dall'esistenza di varie alterne strie di tessuto nervoso e di tessuto gliomatoso.

Quanto all'esame microscopico per dilacerazione, ciò che v'ha di più notevole è che, mentre a fresco s'erano notati soltanto piccoli elementi tondeggianti, nudi oppure contornati da una sostanza granulo-fibrillare, senza che si potesse assicurare che le fibrille fossero un'emanazione del corpo cellulare, all'esame fatto dopo 4, 6, 8 giorni di immersione in un'attenuata soluzione di bicromato (25-50 p. 1000), rilevavasi invece, che la neoformazione era con grande prevalenza costituita da cellule, il cui tipo, però con alcune modificazioni, si trova nelle cellule connettive della sostanza midollare cerebrale. Erano piccole cellule del diametro di 10, 15, 20 μ, a protoplasma finamente granulare, delicate, con nucleo tondeggiante, fornite di numerosi finissimi e delicati prolungamenti, in parte d'apparenza granulare, fragili, in parte splendenti, filiformi, pieghevoli, resistenti. Le cellule connettive normali della sostanza bianca cerebrale differirebbero da queste per essere, in genere, fornite di un numero molto maggiore di prolungamenti, i quali nelle stesse normali, sono di regola tenuissimi, filiformi, omogenei, splendenti, pieghevoli, e per la forma del corpo cellulare, il quale nelle normali suol essere schiacciato a guisa di lamella.

Collo studio delle sezioni ottenute da pezzi completamente induriti male avrebbesi potuto giudicare della fina struttura del tumore. E in vero le fine sezioni presentavano tutta l'apparenza di un tessuto composto d'innumerevoli piccole cellule tondeggianti e di una scarsa sostanza intercellulare finamente granulare o fibrillare. Solo in qualche frammento di sezione ottenuta dopo lieve indurimento, delicatamente spennellata e sbattuta, previa imbibizione carminica, in una provetta contenente acqua, potevasi acquistare la convinzione che le cellule in gran parte appartenevano al tipo dianzi descritto. Del resto l'esame delle sezioni fatte in corrispondenza della periferia del tumore mise in evidenza, che il nuovo tessuto si era sviluppato dallo scarso e delicato tessuto interstiziale degli strati midollari della regione, in cui il tumore aveva sede.

Il fatto d'importanza generale che parmi risulti da queste due osservazioni è la riconferma della nota legge, che fra la struttura de' tumori e la natura del tessuto, da cui questi prendono origine, sempre esiste un intimo legame.

Lo che è qui dimostrato anche dalle differenze notate fra i due tipi di glioma da me descritti. In essi la struttura è essenzialmente la stessa, cioè ambedue prevalentemente constano di cellule connettive raggiate. Per altro, nel primo vedemmo più esattamente riprodotta la struttura dello stroma connettivo della corteccia, dalla quale il glioma era sorto. Nel secondo vedemmo invece prevalere gli elementi connettivi, che, per forma e delicatezza, avevano più precisamente il loro riscontro negli elementi, che formano lo stroma interstiziale della sostanza cerebrale bianca.

Questi stessi reperti mi portano a sostenere ora con maggiore asseveranza: doversi in avvenire decisamente designare col nome di *gliomi* soltanto le neoformazioni in prevalenza costituite da elementi connettivi analoghi a quelli che, giusta i risultati delle ultime ricerche, costituiscono lo stroma interposto alle cellule gangliari ed alle fibre nervose: doversi invece classare fra i sarcomi quelle altre neoformazioni, sin qui in gran parte ascritte ai gliomi, che constano di elementi tondeggianti, e di una più o meno abbondante sostanza intercellulare granulosa o fibrillare (1).

(1) Recentemente studiando due nuovi casi di glioma cerebrale, ottenni risultati che collimano perfettamente con quelli esposti nella presente nota.

TAVOLA XLIV.

Fig. 1.ª — Cellule connettive della corteccia del cervello.

a. b. Cellule connettive dello strato superficiale.

c. d. Cellule degli strati profondi.

Fig. 2.ª — Alcune varietà di elementi del glioma della corteccia cerebrale (osservazione 1ª).

a. b. c. Cellule degli strati superficiali.

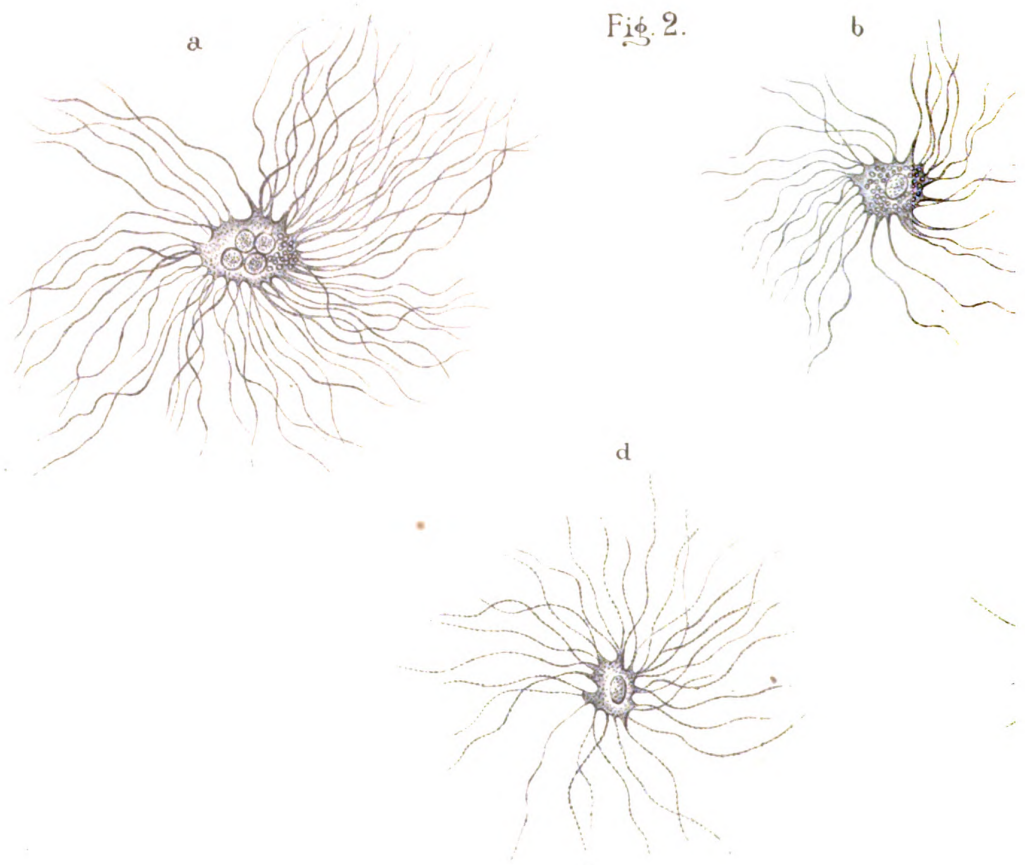
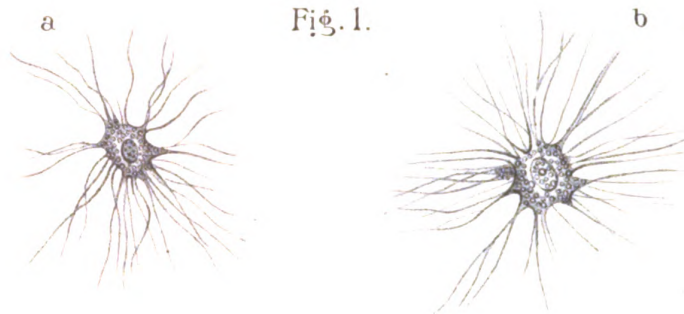
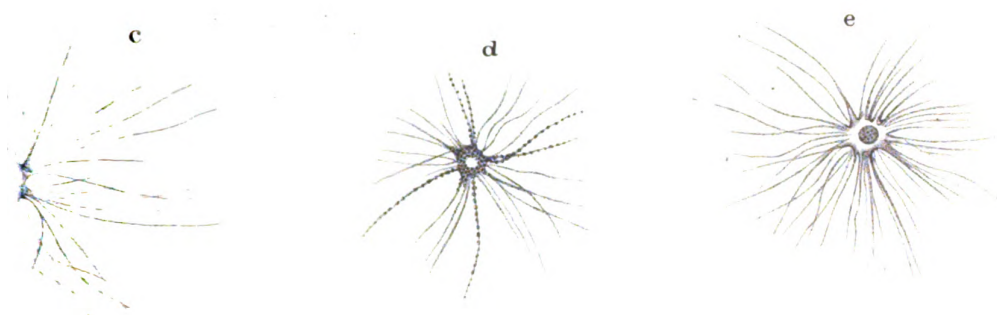
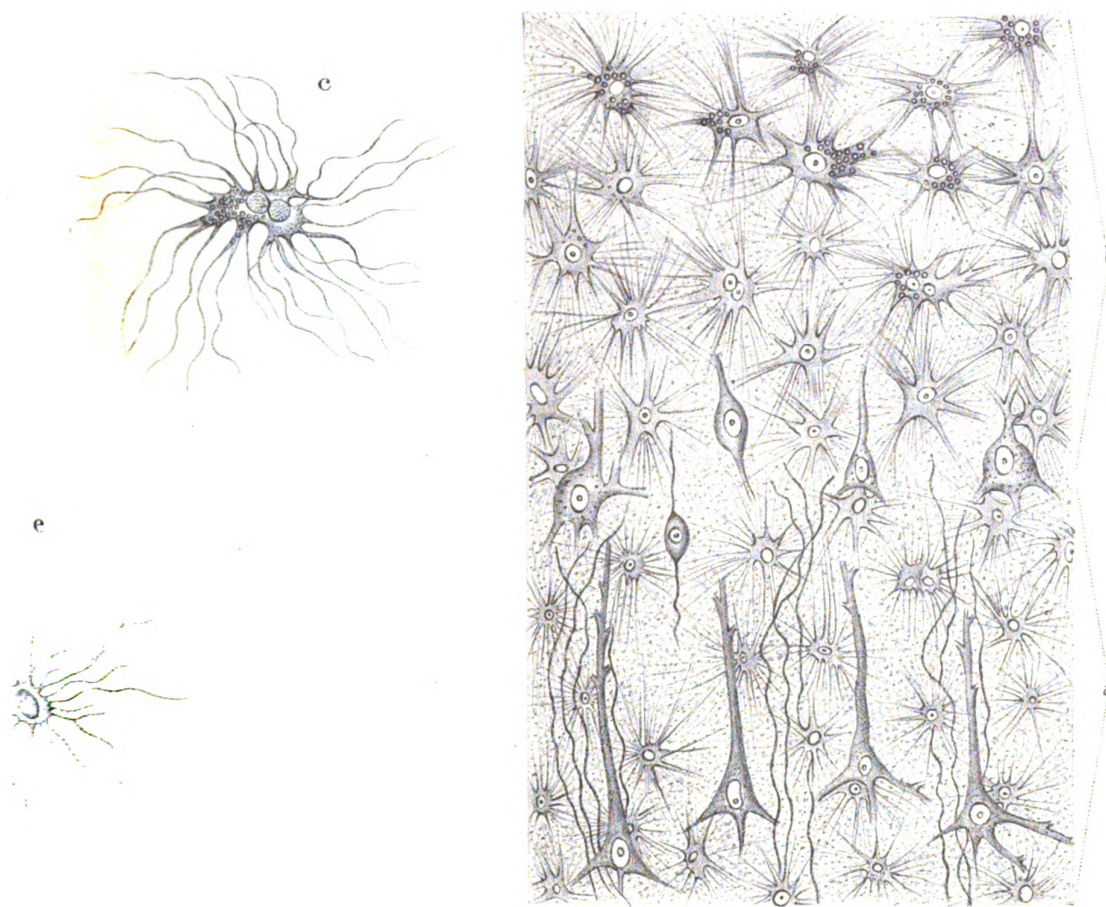
c. d. Cellule degli strati profondi, ove esistevano anche caratteristiche cellule gangliari.

Fig. 3.ª — Frammento di sezione verticale del glioma della corteccia.

La sezione venne fatta in un punto di passaggio della sostanza grigia al tessuto del glioma. Profondamente (in *a*) vedesi una serie di cellule gangliari normali e dei fascetti di fibre nervose divaricate, le une dalle altre, dalla sviluppantesi neoformazione connettiva: più in alto (in *b*) il tessuto completamente costituito dalle cellule connettive a molteplici prolungamenti, caratteristiche per gli organi nervosi centrali; nella zona di mezzo veggonsi cellule nervose di forma diversa dalla normale.

C. Golgi del.

…li. Editore Milano.

Lit. Tacchinardi a Ferrari. Pavia.

IX.

SULLA DEGENERAZIONE CALCAREA DELLE CELLULE NERVOSE CENTRALI

(Archivio per le scienze mediche, 1876).

Intorno alla degenerazione calcarea delle cellule gangliari dei centri nervosi, due punti parmi siano ancora meritevoli di considerazioni, vale a dire:

1.° Sua genesi e significazione;

2.° Frequenza con cui essa nell'organismo nostro si verifica.

Relativamente al primo punto, la discussione si presenta ancora sul terreno, in cui venne posta da Virchow.

Allorchè per la prima volta (1) quest'osservatore, fin dal 1856, parlava della presenza di cellule calcificate nel cervello, tale alterazione egli la metteva in rapporto colla così detta *metastasi calcare* da lui descritta. Alcuni anni fa invece, ritornando sull'argomento (2), dopo aver notato come a lui sia capitato con singolare frequenza di osservare la degenerazione calcarea delle cellule nervose della corteccia cerebrale in seguito ad influenze traumatiche sulle ossa craniche, dichiarava che « evidentemente il processo di calcificazione appartiene a quel gruppo di manifestazioni, che egli descrisse (3) quale una delle particolarità delle parti morte entro l'organismo ». — Quanto al modo poi con cui in corrispondenza delle lesioni craniche la degenerazione calcarea delle cellule nervose della corteccia suole presentarsi, Virchow distinse due casi: il caso

(1) « Archiv f. path. Anat. u. Phys. », vol. IX, pag. 620, 1056.

(2) « Arch. f. path. Anat. u. Phys. », vol. 50, pag. 304, 1870.

(3) « Verhandl. der Berliner med. Gesellsch. », pag. 253, 1867

cioè in cui la degenerazione calcarea trovasi in corrispondenza di depressioni atrofiche — le così dette placche gialle — e quello in cui ad occhio nudo nulla affatto si scopre. — Nel primo caso la degenerazione calcarea sarebbe preceduta dal rammollimento rosso per contusione; nel secondo, quando cioè la sostanza grigia in corrispondenza alla lesione cranica è apparentemente affatto normale, la degenerazione calcarea sarebbe conseguenza di necrosi da semplice *commozione*.

Nelle considerazioni aggiunte alla descrizione delle alterazioni microscopiche da me trovate in un caso di corea cronica che ho pubblicato, una delle quali alterazioni fu appunto la degenerazione calcarea delle cellule nervose del cervelletto e dei corpi striati, incidentalmente io ho già espressa l'opinione che la ora esposta spiegazione di Virchow debbasi ritenere come troppo esclusiva e probabilmente applicabile soltanto alla minoranza dei casi. In quell'occasione io ho anzi nel seguente modo riassuntivamente formulato il mio giudizio:

« Quanto alla genesi, io ammetto volentieri con Virchow che in generale la degenerazione calcarea delle cellule gangliari degli organi nervosi centrali sia una delle particolarità delle parti morte entro l'organismo, ritenuto però che la necrosi degli elementi non sia soltanto di origine traumatica, ma possa avere diverse altre origini. Nel nostro caso per avventura la necrosi sarebbe un ultimo risultato di un processo infiammatorio comune, mentre nel caso di Wiedemeister la necrosi sarebbe da intercettata nutrizione per embolismo, in quello di Heschl da compressione esercitata da un tubercolo, ecc., ecc. ».

Ora, poichè dall'assieme di una serie di altri casi di degenerazione calcarea delle cellule nervose cerebrali da me osservati questo giudizio viene ad evidenza ampiamente confermato, è, a mio credere, non senza interesse il ritornare ancora brevemente sull'argomento colla succinta esposizione degli stessi miei casi.

Codesto nuovo contributo allo studio della genesi dell'alterazione in discorso a me sembra anzi che, accanto alle poche altre osservazioni sullo stesso argomento in questi ultimi anni pubblicate, possa trovare posto onorevole anche per la particolare significazione de' singoli miei casi.

OSSERVAZ. 1ª. — A. Villa, semidiota, proveniente dall' ospizio degli Esposti di Milano, per 8 anni ricoverata nell'ospizio degli Incurabili di Abbiategrasso, qui morì

a 22 anni (ottobre 1872) in conseguenza di cronica dissenteria. — All'autopsia, oltre le gravi lesioni intestinali che causarono la morte (estese ulcerazioni, ecc.), ciò che di più rimarchevole venne notato fu quanto segue: cranio piccolo, doligocefalo simmetrico; — spessore delle ossa considerevole, suture distinte, nessuna traccia di antiche o recenti lesioni traumatiche; — cervello (meningi, cervello propriamente detto, cervelletto e midollo allungato) del peso di 880 grammi, esternamente di forma regolare, e con meningi facilmente svolgibili dalle circonvoluzioni; — consistenza del parenchima cerebrale alquanto superiore alla normale, però in corrispondenza ai lobi frontali rilevavasi una certa elasticità che fece sospettare un'intera raccolta di liquido. — Orizzontalmente tagliati gli emisferi a livello del corpo calloso, viene in essi resa palese una singolare anomalia; notasi cioè che ambedue i lobi frontali sono internamente cavi e che la cavità dell'uno e dell'altro lobo continuasi con una serie di escavazioni esistenti entro le diverse circonvoluzioni cerebrali, risultandone così l'apparenza di un largo canale centrale suddividentesi in altrettanti infundiboli, quante sono le circonvoluzioni. Il canale centrale all'indietro trovasi in continuazione mediante un' irregolare e abbastanza ampia apertura coi ventricoli laterali; e le diverse escavazioni secondarie sono evidentemente a scapito degli strati di sostanza nervosa bianca e grigia, i quali, massime nelle circonvoluzioni frontali, veggonsi ridotti di 1/2 ed anche di 2/3 più sottili del normale. In tutte queste circonvoluzioni, del resto, assai poco marcato è il confine tra le due sostanze corticale e midollare; e queste e quella poi presentano un colore alquanto diverso dal normale, vale a dire la corteccia appare di color grigio sporco qua e là giallognolo, la midollare di color bianco-grigio-terreo quale si osserva nelle parti di sostanza bianca affette da incipienti sclerosi. — Le cavità preternaturali de' lobi e le corrispondenti delle circonvoluzioni erano completamente ripiene di siero.

Coll'*esame microscopico* venne dimostrato che tutte le menzionate escavazioni, non esclusi gli ultimi infundiboli entro le circonvoluzioni erano rivestite da una membranella connettiva portante parecchi vasi, sotto la quale esisteva uno straterello di puro tessuto connettivo fibrillare che verso le circonvoluzioni andava man mano scemando per dar luogo alla sostanza nervosa. — Sulla membranella vennero poi qua e là notate delle irregolari ed abbastanza estese incrostazioni, le quali, per la rapida loro scomparsa dietro aggiunta di acido solforico, con formazione immediata di numerose bolle di gas (e successiva dei caratteristici cristalli di solfato calcare) caratterizzavansi come essenzialmente formate di carbonato di calce. In parecchie delle circonvoluzioni internamente cave, delle quali non fu possibile tenere un esatto conto, venne poi notata la presenza di numerose cellule gangliari in istato di degenerazione calcarea; la quale alterazione era chiaramente caratterizzata e dal particolare splendore metallico, e dall'aspetto grossolanamente granuloso, e sopratutto dal fatto che coll'aggiunta di acido cloridrico e solforico, la sostanza grossolanamente granulosa e splendente rapidamente scompariva (qui però, come per le cellule nervose quasi generalmente si nota, non ebbesi svolgimento di gaz, e quindi la infiltrazione ritensi formata da fosfato di calce), restandone de' corpi che ancora potevansi designare come cellule nervose, sebbene non avessero più il particolare aspetto. — Per altro la forma delle cellule gangliari era in generale assai più spiccata in quelle cariche di sostanza calcarea, tanto più che in moltissime apparivano infiltrati anche non soltanto i più grossi prolungamenti, ma alcuni ben anco di 2° e 3° ordine. — Erano prevalentemente interessate le cellule più

profondamente situate nella sostanza grigia, qua e là, però, vedevansi calcificate anche alcune poche appartenenti agli strati più superficiali.

Quale origine e significazione possiamo noi attribuire alle due più notevoli alterazioni, in questo caso descritte, vale a dire alle escavazioni cerebrali ed alla degenerazione calcarea delle cellule nervose?

Le prime io credo non si possano altrimenti qualificare che come una forma di alterazione embrionale, verosimilmente del sistema vasale, ed anzi più precisamente del sistema linfatico (canali perivascolari). — I descritti casi di porosi cerebrale, riguardo ai quali venne dimostrato che questa singolare alterazione appunto dipendeva da enorme dilatazione dei canali linfatici perivascolari [1], e la notata comunicazione delle escavazioni coi ventricoli laterali dànno, a mio credere, sufficiente fondamento alla supposizione. — Quanto alla degenerazione calcarea, la spiegazione più soddisfacente, sebbene la probabile origine embrionale delle escavazioni renda meno facile il comprenderla, è che essa sia stata prodotta da imperfetta nutrizione risultante dall'anormale distribuzione dei vasi e dalla pressione esercitata dal liquido interno.

OSSERVAZ. 2ª. — L. Gagliardi di Milano, morto a 18 anni nell'ospizio di Abbiategrasso, dopo 6 anni che ivi era degente per emiplegia con epilessia. Oltre alle convulsioni di cui era affetto, che talora erano limitate agli arti del lato destro, e non accompagnate da perdita di coscienza, talora erano generali e con perdita di coscienza, in esso durante la vita, di rilevante venne notato: atrofia avanzata della muscolatura di ambedue gli arti del lato destro; stato di permanente flessione della mano e dell'avambraccio dello stesso lato da prevalente atrofia degli estensori; — afasia, tendenza alla masturbazione ed al furto; intelligenza ridotta ad un grado infimo. — I dati necroscopici di cui si è tenuto nota furono: polmonite caseosa bilaterale; estese ulcerazioni intestinali, idrope addominale. — Nessuna traccia di lesioni alle ossa craniche; tumore duro, stipato, anche a fresco resistente alla dilacerazione, della grandezza di una nocciola, constante di un ammasso di sostanza caseosa nel mezzo, e di sostanza fibrillare alla periferia (intorno alla natura del tumore non potè essere fatto un esame diligente) innicchiato nella parte alta della circonvoluzione centrale posteriore, ed interessante anche in piccola parte la vicina circonvoluzione parietale superiore. — Col microscopio nelle parti del cervello circostanti al tumore notansi numerose cellule adipose granulari, vasi sanguigni con avanzata degenerazione adiposa; fibre nervose con

[1] BIZZOZERO, « Di alcune alterazioni dei linfatici del cervello e della pia madre », Riv. Clin. di Bologna, 1868. — GOLGI, « Sulle alterazioni dei vasi linfatici del cervello », Riv. Clin. di Bologna, 1870, v. queste « Opera omnia », pag. 811.

cilinder-axis sparsi di granulazioni d'adipe; cellule nervose anormalmente cariche di granulazioni pigmentarie; qua e là, ancora in prossimità del tumore, irregolari accumuli di sostanza splendente, grossolanamente granulosa, la quale trattata con acido solforico rapidamente scompare, senza sviluppo di gaz, per dar luogo subito dopo alla formazione di innumerevoli cristalli di solfato di calce.

Praticati poi de' metodici tagli nelle diverse parti del cervello, rilevasi che la metà posteriore della circonvoluzione marginale (*gyrus fornicatus* Arnold) del lato corrispondente a quello in cui esiste il tumore, presenta un colore grigio sporco ed ha una consistenza d'alquanto inferiore alla normale; identiche alterazioni notansi anche nella sostanza grigia delle prime porzioni del *gyrus Hippocampi*, che in basso fu seguito alla circonvoluzione marginale.

L'esame *microscopico* delle parti di circonvoluzione così alterate, fa in esse rilevare un'assai diffusa degenerazione calcarea delle cellule gangliari, che può essere con evidenza riconosciuta e pel caratteristico splendore metallico e per l'aspetto grossolanamente granulare, e pel rapido scomparire (anche in questo caso senza sviluppo di bolle gazose) della sostanza splendente, dietro aggiunta degli acidi cloridrico e solforico, e pel successivo formarsi dopo l'azione del secondo di questi acidi de' caratteristici cristalli di solfato di calce, il che per altro si verifica soltanto nei punti ove le cellule calcificate trovansi in grande numero. — In alcune delle cellule degenerate è visibile il nucleo, in altre soltanto si può riconoscere il punto da esso occupato a motivo di una special tondeggiante areola incavata: in altre ancora l'aspetto metallico e grossolanamente granuloso è diffuso a tutto il corpo cellulare senza che si possa scorgere traccia di nucleo. — Nè soltanto i corpi cellulari presentano l'infiltrazione calcare, ma ben anco parecchi di loro prolungamenti protoplasmatici con alcune delle loro ramificazioni; ed in molte, ciò che specialmente parmi meritevole di nota, si presenta calcificato perfino il prolungamento cilinder-axis pel tratto di 10-16-20 μ.

Ciò che vi ha di notevole in questo caso innanzi tutto è la sede insolita della degenerazione calcarea; non consta infatti che nel *gyrus fornicatus* e nel *gyrus ippocampi* sin ora sia stata da altri osservata. Tale sede recondita è per sè di un certo valore, anche perchè vale ad escludere il dubbio che per avventura la degenerazione calcarea sia stata causata da dirette influenze traumatiche, il qual dubbio del resto era pressochè in modo assoluto escluso dal fatto che nessuna traccia di lesioni nè recenti nè antiche potè essere scorta sulle ossa craniche. E volendo anche qui dare una ragione della degenerazione calcarea, l'unica verosimile parmi sia ancora che essa rappresentasse l'ultima fase di un processo di regressione risultante o da preceduto stato infiammatorio (per la vicinanza del tumore), o da impedita nutrizione per subìta compressione.

OSSERV. 3ª. — Sormanni Maria, tipo semicretinoso, fin dalla giovinezza ricoverata nell'ospizio di Abbiategrasso, ivi morì a 40 anni per polmonite. — Riguardo al

reperto di notevole trovo notato quanto segue: cranio piccolo, con pareti di spessore enorme; dura madre ispessita e tenacemente aderente alla volta; pia madre anch'essa alquanto ingrossata. — Parenchima cerebrale dapertutto di consistenza molto superiore alla normale. — Ventricoli laterali notevolmente dilatati e pieni di siero; ependima che li riveste spesso, resistente, stipato, rugoso in ogni sua parte; in corrispondenza dei corni anteriori poi esso più che rugoso si presenta sparso di tondeggianti rilevatezze dure, stipate, della grandezza massima di un grano di canape. — Fatta una sezione orizzontale degli emisferi, nello spessore d'ambedue i lobi frontali, e più nel sinistro che nel destro, notasi una striscia di tessuto grigiastro, la quale è assai spiccata posteriormente, ove si continua all'ingrossata parete de' ventricoli laterali, e meno distinta verso la parte anteriore dove va gradatamente confondendosi colla sostanza bianca delle circonvoluzioni frontali. Poco marcato è in tutte queste circonvoluzioni il confine tra la sostanza bianca e la grigia; e tal fatto è più specialmente rilevabile nella circonvoluzione frontale inferiore, nella quale anzi, i due strati corticale e midollare offrono un quasi identico colore grigiastro; qua e là esistono piccole zone gialliccie. — In quest'ultima circonvoluzione l'esame microscopico fa rilevare, oltre una grande abbondanza di cellule connettive raggiate, una estesa degenerazione calcarea delle cellule nervose degli strati profondi della corteccia, la qual ultima alterazione qui appare distribuita ad isolette fra loro separate da striscie con cellule nervose apparentemente non alterate. Anche qui come nel caso antecedente, si videro interessati non soltanto i prolungamenti protoplasmatici, con alcune delle loro ramificazioni, ma ben anche per buon tratto il prolungamento cilinder-axis. — Le striscie suddescritte, esistenti nello spessore dei lobi frontali, risultano prodotte da una grande prevalenza degli elementi connettivi sui nervosi.

In questo caso non è certo facile il dire con sicurezza da quale causa sia stata prodotta la degenerazione calcarea delle cellule nervose corticali; però, se si vuole prendere in considerazione e il grande ed esteso ispessimento delle meningi, e sopratutto dell'ependima, e la dilatazione dei ventricoli con raccolta sierosa, e le striscie sclerotiche ne' lobi frontali, si è portati ad ammettere, sebbene siano mancati i dati anamnestici, che *ab antiquo* abbia avuto luogo una diffusa infiammazione; e invero le alterazioni da ultimo accennate si ponno soltanto spiegare con un processo infiammatorio. — Ciò ammesso, è ovvio il pensare che anche le cellule della corteccia abbiano partecipato a tale processo e quindi, come quasi di regola accade, siano cadute in preda ad un processo regressivo, di cui una delle ultime fasi appunto sarebbe la degenerazione calcarea. — Ed è poi ancora verosimile che un'influenza nell'istesso senso sia stata esercitata anche dal processo sclerotico e dalle alterazioni vasali che alle sclerosi sempre si accompagnano.

OSSERV. 4.ª [1] — A. Pirovano, affetto da corea gesticolatoria cronica (da 10 anni) con mania intermittente, morì a 42 anni per polmonite nell'ospizio di Abbiategrasso. — *Riassunto del reperto macro-microscopico:* Nessuna traccia di lesioni craniche; dura madre assai ispessita, e per ogni dove assai aderente alle pareti del cranio. — Grossa pseudomembrana stesa null'emisfero destro. — Generale rilevante ingrossamento della pia; mediocre atrofia delle circonvoluzioni frontali e temporali; sclerosi, degenerazione adiposo-pigmentaria, atrofia, ecc., delle cellule gangliari delle stesse circonvoluzioni; ispessimento e rammollimento dell'ependima dei ventricoli laterali; depressioni atrofiche e striscie d'aspetto gelatinoso ne' corpi striati; degenerazione calcarea diffusa delle cellule nervose di questi organi, insieme a ricca produzione di elementi connettivi. — Degenerazione calcarea delle grosse cellule di Purkinje del cervelletto, il quale organo ad occhio nudo non presentava alterazione di sorta. Sclerosi secondaria discendente de' cordoni posteriori o laterali del midollo spinale. — (La descrizione più dettagliata del *reperto* veggasi nella retrocitata memoria).

Le successioni morbose nel caso da me qui appena ricordato, dopo l'accurato studio clinico-anatomo-patologico che del caso stesso io ho fatto, argomentando in base alle leggi di patologia generale, a me parve di poterle nel seguente modo riassumere: meningite diffusa ed ependimite de' ventricoli laterali; contemporaneamente, per diffusione, encefalite interstiziale o parenchimatosa inegualmente distribuita,. prevalente nella sostanza grigia dei lobi frontali e parietali e nei corpi striati; conseguente iperplasia del connettivo interstiziale, sclerosi, degenerazione adiposo-pigmentaria o calcarea degli elementi nervosi, quali esiti del processo infiammatorio.

Quanto alla calcificazione delle cellule gangliari, parvemi innanzi tutto per sè meritevole di rimarco quella de' corpi striati anche pel solo fatto della sua sede, non constando siasi altre volte in tali organi riscontrata, sebbene frequentissima ivi sia la estesa degenerazione calcarea delle pareti vasali [2] ed altresì per la sua estensione, chè in ambedue i corpi striati era veramente considerevole.

Più rimarchevole ancora parvemi la degenerazione calcarea delle cel-

[1] Questo caso, che, anche per lo studio delle genesi della degenerazione calcarea, parmi fra i più interessanti, venne già me dettagliatamente descritto nella memoria « Sulle alterazioni degli organi centrali nervosi nella Corea gesticolatoria ». Riv. Clin. di Bologna, 1875. v. queste « Opera omnia », pag. 867.

[2] GOLGI. Sulle alterazioni dei vasi linfatici del cervello. — Estr. della « Rivista Clinica » di Bologna, pag. 33. 1870. v. queste « Opera omnia », pag. 811.

lule di Purkinje. Il caso è fra i più rari, e infatti che offra con esso qualche analogia nella letteratura havvene uno solo, quello di Roth [1], il quale osservatore trovò la degenerazione calcarea delle cellule di Purkinje in un focolaio di rammollimento (probabilmente da interrotta circolazione) esistente alla superficie inferiore dell'emisfero cerebellare sinistro in un uomo morto per tubercolosi miliare dei polmoni, fegato, reni e delle meningi. La singolarità di questo mio reperto parmi che sopratutto risulti dal modo di distribuzione dell'alterazione, cioè dal riscontrarsi essa non già a focolai, come costantemente venne finora osservato, ma disseminata in singoli elementi o porzioni di elementi isolati. Tal modo di distribuzione rende per vero alquanto più difficile lo spiegarne la genesi, perchè non saprebbesi comprendere come possa accadere una necrosi di elementi in quella guisa disseminata; ma ad ogni modo intorno a ciò la più verosimile spiegazione sarebbe ancora quella, che farebbe considerare il deperimento, e per avventura la necrosi e la successiva degenerazione calcarea delle cellule gangliari, come la conseguenza ultima di un lento processo infiammatorio interstiziale.

Finalmente credo debbasi ancora prender nota del fatto da me rilevato, che la degenerazione calcarea trovavasi molto più diffusa nelle fine e periferiche diramazioni dei prolungamenti protoplasmatici che nei grossi tronchi e nel corpo cellulare e prolungamento cilinder-axis.

Un tale fatto parrebbe in relazione col modo di invasione della degenerazione; parrebbe indicare, cioè, che l'alterazione incominciasse alla periferia dello strato molecolare o nelle ultime diramazioni di prolungamenti protoplasmatici e di là procedesse verso le parti più centrali.

Volendo ora dall'esposizione e dal raffronto di questi diversi casi cavare una finale deduzione, una sola parmi possibile, ed è il processo regressivo rappresentato dalla degenerazione calcarea delle cellule nervose centrali possa essere effetto di cause primitive svariate. — In molti casi rappresenterebbe l'ultimo esito di una comune infiammazione; in altri casi sarebbe una più diretta conseguenza di impedita nutrizione per compres-

---

(1) Roth. Verkalkung der Purkinjé-schen Zellen des Cerebellum. — Virchow's Archiv, vol. 53.

sione esercitata da tumori, per alterazioni vasali, come ateromazia, embolismo, ecc. — In altri casi finalmente la regressione potrebbe anche essere conseguenza di *contusione* della polpa cerebrale e per avventura anche di una semplice *commozione* da traumi che agirono sulle pareti craniche (Virchow).

Riguardo al secondo punto, che a me parve ancora meritevole di considerazione, vale a dire quale sia la frequenza con cui la degenerazione calcarea delle cellule nervose centrali nell'organismo nostro si verifica, io non ho da aggiungere che una breve osservazione.

Se argomentasi dallo scarso numero de' casi, descritti (1) e dallo stesso fatto che anche i singoli casi trovati dagli osservatori sogliono essere fatti argomento di speciale descrizione, dovrebbesi concludere che la degenerazione calcarea delle cellule nervose appartiene alle più rare alterazioni. — Per tale essa è di fatto generalmente ritenuta. Però che siffatta conclusione a tutto rigore corrisponda al vero, è tal cosa intorno alla quale io credo si possa mettere un dubbio.

E invero, se io considero che il numero di casi, che io ho descritti vennero da me trovati in un periodo relativamente breve (tre anni) e con un materiale scarso (in media 2 cadaveri al mese), e più precisamente se considero che gli stessi miei casi corrisponderebbero a circa il 5 °|₀ delle autopsie da me nell'accennato periodo eseguite, dovrei concludere che l'alterazione in discorso è di molto più frequente di quanto generalmente si crede. — Vero egli è che il valore di quella proporzione viene molto scemato se si ha riguardo alla natura dello stabilimento da cui io trassi

(1) Sebbene la degenerazione calcarea delle cellule nervose centrali sia da molto tempo conosciuta, avendola descritta, per le cellule del midollo spinale, pel primo Förster (Atlas der mikr. path. Anath., tav. XV. Leipzig, 1850-59), tuttavia nella letteratura, dopo le citate osservazioni di Virchow, troviamo soltanto notato: un caso di Wiedemeister (nel focolaio di rammollimento necrotico esistente nella provincia di diffusione di un'arteria cerebrale embolizzata. *Virch. Arch.*, vol. 50, 1870); — uno di Roth (l. c.); — uno di Heschl (nella sostanza nervosa circondante un tubercolo del ponte di Varolio, *Wien. Wochenschr.* 1870); — uno di Zahn (nel tessuto cerebrale attorno ad una gomma sifilitica, *Correspondenz-blatt der schweizer Aerz.*, 1872); — uno di Klebs (nella massa caseosa esistente nel cervello di un individuo morto per tubercolosi); e finalmente uno mio (già ricordato).

il mio materiale di studio (ospizio di cronici ed incurabili); la popolazione di quello stabilimento deve infatti fornire un contingente non comune di alterazioni cerebrali; ad onta di ciò però il numero di casi da me trovati è sempre tale da far credere che la degenerazione calcarea delle cellule nervose centrali non sia così rara, come fino ad ora venne generalmente creduto.

X.

DELLA TRASFUSIONE DEL SANGUE NEL PERITONEO E DELLA SUA INFLUENZA SULLA RICCHEZZA GLOBULARE DEL SANGUE CIRCOLANTE

(In collaborazione col Professore G. Bizzozero)

(ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — V. IV, N. 3)

Sotto il titolo « *Di un semplice processo di trasfusione nell'uomo* », nella seduta del 25 luglio di quest'anno, tenuta dalla sezione medica della Società per la coltura patria di Slesia, il prof. Ponfick di Breslau (1) riferiva di avere in tre ammalati praticata la trasfusione del sangue per la via della cavità peritoneale (nella quantità di 250 gr. nel 1° caso, di 350 nel 2°, di 220 nel 3°), e con successo favorevole, giacchè dopo l'operazione solo per breve tempo verificavasi mediocre febbre e lieve dolentatura dell'addome.

A fare questi tentativi nell'uomo Ponfick era stato incoraggiato dai risultati di una serie di esperienze precedentemente istituite sui cani, coll'injezione nel cavo peritoneale di sangue puro e defibrinato. In proposito dei quali risultati il medesimo sperimentatore notava, come si verificasse una considerevole differenza in favore del sangue defibrinato, il quale non soltanto determinava una reazione molto più lieve, anzi insignificante, ma ben anco rapidamente scompariva dal cavo addominale.

---

(1) PONFICK. Ueber ein einfacher Verfahren der Transfusion beim Menschen. — Wiener Medizinische Blätter. 28 august 1879.

Notiamo che la relazione inserita in questo giornale venne tolta dal Rendiconto Ufficiale della « Breslauer ärtzl. Zeitschrift ».

Qualora fosse rigorosamente dimostrato che il sangue injettato nel cavo peritoneale può rapidamente unirsi al sangue circolante, riparandone le eventuali perdite, di leggieri si comprende qual valore avrebbe il nuovo metodo di trasfusione; valore che risulterebbe: dalla grande semplicità del processo operativo, che non richiede nel paziente preparazione di sorta, e quasi va esente da dolore; dalla sua grande rapidità, congiunta alla massima precisione nella dosatura del sangue, dalla considerevole quantità che in breve tempo potrebbesi trasfondere; finalmente dalla perfetta sua innocuità per ciò che riguarda il cuore, i polmoni ed il cervello, innocuità risultante dall' indiretta e graduale penetrazione del sangue trasfuso.

Se non che in proposito si presenta appunto il quesito, se una injezione nella cavità addominale veramente equivalga ad una trasfusione, oppure se i globuli infusi nella cavità stessa vengano per avventura distrutti, nel quale caso il sangue injettato al più potrebbesi considerare quale semplice materiale nutritizio.

A tale quesito è risposta insufficiente l'osservazione dallo stesso Ponfick fatta, che negli animali sperimentati e nei pazienti trasfusi giammai ebbe a manifestarsi *emoglobulinuria*, poichè non è dimostrato che la distruzione dei globuli rossi sia esclusivamente resa manifesta dalla emoglobulinuria, come non può considerarsi quale sufficiente prova che il sangue injettato entra nel sistema vascolare, unendosi al sangue circolante, il fatto che esso rapidamente scompare dalla cavità addominale.

La prova che i globuli injettati nell'addome s'uniscono al sangue circolante potrebbe solo esser data, come giustamente già fece osservare nella stessa seduta Grützner, da un accurato studio del sangue dei pazienti prima e dopo l'atto operativo — ciò che Ponfick finora non ha fatto.

Noi ci siamo posti a questo studio, eccitativi da ciò, che era a nostra disposizione uno strumento che permette di dosare con grande rapidità e notevole esattezza l'emoglobina *contenuta nei globuli rossi* (1).

---

(1) Veggasi in proposito: BIZZOZERO, « Sul cromo-citometro, nuovo strumento per la dosatura dell'emoglobina ». — Rendiconti dell'Accademia delle scienze. Torino, 1879.

Sono appunto i risultati dell'esperienze in proposito istituite da noi, che qui brevemente esponiamo.

Il quesito: se i globuli sanguigni injettati nel cavo peritoneale, assorbiti, vadano ad arricchire il contenuto del sistema vascolare sanguigno — fu quello che nell'intraprendere le ricerche ci prefiggemmo di risolvere innanzi tutto; per altro data a tale quesito una risposta affermativa, ci proponemmo ancora determinare:

1.° Se la quantità di sangue assorbito sia in proporzione di quella injettata.

2.° Entro qual periodo di tempo si verifica il primo rilevabile aumento della quantità di emoblobina circolante e quando abbiasi invece il *maximum*.

3.° Quale sia la presumibile durata dell'artificiale pletora.

Tutte le esperienze le abbiamo eseguite sul coniglio, il solo animale che durante queste ferie autunnali potevamo avere a nostra disposizione; ed esse ponno essere divise in due serie, dirette ambedue allo stesso scopo e solo fra loro un po' differenti, affine di dare maggiore evidenza ai risultati.

Nella prima serie, ai conigli sani, dopo avere con ripetuti esami determinato col cromo-citometro il grado di ricchezza emoglobinica, che pel sangue di ciascun individuo poteva dirsi normale, si injettava nella cavità addominale una determinata quantità di sangue tolto da altro coniglio sano. Successivamente poi, di periodo in periodo, rinnovavasi l'esame citometrico, notando ogni volta i risultati dell'esame, espressi in cifre, secondo le norme esposte nella citata memoria sul cromo-citometro.

Nella seconda serie si eseguiva parimenti la trasfusione di quantità determinata di sangue nell'addome, come pure praticavansi le successive periodiche misure cromo-citometriche, però in conigli non più sani, ma precedentemente in varia misura salassati, e dei quali, s'intende, erasi determinato il grado di ricchezza d'emoglobina, tanto prima quanto dopo il salasso.

I risultati delle eseguite osservazioni furono concordi e chiari in guisa, che nell'interpretazione assolutamente non poteva aver luogo il dubbio.

Affine di mettere nella miglior luce i fatti trovati, non avremmo che a riprodurre qui dal nostro protocollo tutte le giornaliere note relative

alle singole osservazioni. Così facendo per altro, andremmo in superflue ripetizioni; per ovviare questo non riferiremo che alcuni esempi delle fatte esperienze.

ESPERIENZA 1.ª — Ad un coniglio bianco, del peso di gr. 1250, il cui sangue ottenuto colla trafittura di un orecchio dava al cromocitometro su 4 misurazioni la media di 152 — il giorno 2 settembre 1879 praticato un taglietto della pelle sulla linea mediana dell'addome e penetrati attraverso il resto delle pareti addominali colla cannula tagliata a becco di clarinetto di una siringa di Robin, iniettammo nella cavità peritoneale 43 c. c. di sangue defibrinato e filtrato per tela, tolto dalla carotide di altro robusto coniglio.

I risultati delle periodiche osservazioni citometriche sono esposti, tradotti in cifre, nella seguente tavola (v. Tav. 1.ª):

TAVOLA I.

Emoglobina prima dell'iniezione	Sangue iniettato	EMOGLOBINA NEI DIVERSI PERIODI DOPO L'INIEZIONE														
		20 min.	3 ore	19 ore	26 ore	31 ore	44 ore	4 giorni	5 giorni	7 giorni	9 giorni	11 giorni	14 giorni	22 giorni	24 giorni	25 giorni
100	3.4 % peso del corpo	103.4	122.6	134.5	146.1	155.1	150.4	145.5	146.1	146.1	126.6	124.5	126.6	120.6	118.7	121.6

ESPERIENZA 2.ª — Si riferisce ad un giovane coniglio del peso di gr. 600, e di cui la normale media citometrica era di 126 (emoglobina = 100). Anche a questo, colle norme precedentemente esposte, il giorno 7 settembre di quest'anno, vengono iniettati nel cavo peritoneale 30 c. c. di sangue defibrinato e filtrato per tela, ottenuto dalla carotide primitiva di altro coniglio.

Ecco i dati citometrici che a questa esperienza si riferiscono (v. Tavola 2.ª).

TAVOLA II.

Emoglobina prima dell'Iniezione	Sangue iniettato	EMOGLOBINA NEI DIVERSI PERIODI DOPO L'INIEZIONE										
		1 ora	2 ore	7 ore	21 ore	29 ore	48 ore	3 giorni	4 giorni	9 giorni	15 giorni	17 giorni
100	5 % peso del corpo	105	106.9	106.9	128.1	138.4	141.5	135.4	131.5	110.5	105	103

ESPERIENZA 3.ª — Ad altro robusto coniglio, del peso di gr. 1725, di cui, come appare dalla Tavola, era stata determinata la normale proporzione di emoglobina, fatto una piccolissima incisione cutanea e da questa, attraverso al resto delle pareti addominali, introdotta la cannula tagliata a becco di clarinetto di una siringa di Robin, colle solite norme, si iniettano nel cavo peritoneale 33 c. c. di sangue defibrinato di altro coniglio.

Le osservazioni citometriche fatte prima dell'iniezione e nei pochi giorni nei quali, dopo l'iniezione, l'animale potè rimanere a nostra disposizione, sono riassunte in quest'altra tabellina:

TAVOLA III.

Emoglobina prima della iniezione	Sangue iniettato	EMOGLOBINA NEI DIVERSI PERIODI DOPO L'INIEZIONE					
		5 ore	1 giorno	2 giorni	4 giorni	6 giorni	8 giorni
100	1.9 % peso del corpo	110.7	124.1	122.3	120.2	113.2	104.7

ESPERIENZA 4.ª — Questa venne eseguita coll' intendimento di mettere in chiaro se coll'iniezione di grande quantità di sangue (superiore alla quantità di sangue propria dell'individuo) valga a produrre un corrispondente aumento della emoglobina circolante.

Coniglio del peso di gr. 1575, il cui sangue dà al citometro la cifra media di 132. Colle solite modalità gli si iniettano nella cavità peritoneale 100 c. c. di sangue ottenuto col dissanguamento di altri due conigli.

I risultati delle successive osservazioni citometriche risultano dalla seguente tabella:

TAVOLA IV.

Emoglobina prima dell' iniezione	Sangue iniettato	EMOGLOBINA NEI DIVERSI PERIODI DOPO L'INIEZIONE			
		1 giorno	2 giorni	3 giorni	4 giorni
100	6.3 % peso del corpo	118.9	157.1	145	147.5

ESPERIENZA 5.ª (della 2.ª serie). — Ad un robusto coniglio, il cui sangue dava al citometro la cifra media di 132 (emoglobina 100), il giorno 10 settembre si estraggono dalla carotide 25 c. c. circa di sangue, ed è quindi accuratamente medicato.

Dopo due giorni, colle modalità seguìte nelle esperienze antecedentemente esposte, al medesimo animale, il cui sangue frattanto si era tanto attenuato da segnare al citometro 190 (emoglobina 69,4), vengono iniettati nel cavo peritoneale c. c. 55 di sangue defibrinato (3,5 % del peso del corpo).

Ecco i relativi dati citometrici:

TAVOLA V.

Emoglobina prima del salasso	Sangue iniettato	Emoglobina dopo il salasso	EMOGLOBINA NEI DIVERSI PERIODI DOPO L'INIEZIONE (1)					
		2 giorni	1 giorno	2 giorni	3 giorni	4 giorni	6 giorni	10 giorni
100	3.5 % peso del corpo	69.4	112.7	116.8	120	112.8	101.5	102.3

ESPERIENZA 6.ª — È fatta collo scopo principale di confermare anatomicamente la rapida scomparsa del sangue dalla cavità peritoneale, dove venne iniettato.

Ad un coniglio si iniettano nell'addome c. c. 33 circa di sangue defibrinato.

Dopo 24 ore, essendo la cifra della emoglobina ascesa da 100 a 124,5, l'animale viene ucciso col dissanguamento; apertone il ventre, non vi si scorge più traccia di sangue.

Queste semplici note presentano in modo così chiaro la risposta ai diversi quesiti che, nell'intraprendere le esperienze, noi ci eravamo proposti di risolvere, che non sarebbe il caso di spendervi ora attorno altre parole. Tuttavia a noi pare non del tutto inutile l'esporre ancora, in forma di conclusioni riassuntive, quelle fra le deduzioni che dalle medesime nostre esperienze emergono più spiccate.

1.° È innanzi tutto accertato il fatto generico che il sangue iniettato nella cavità peritoneale s'unisce alla massa sanguigna generale.

---

(1) Comparata a quella contenuta nel sangue *prima del salasso*.

La prova di ciò è fornita dall'aumento dell'emoglobina nel sangue circolante, verificato mediante esami citometrici eseguiti prima e dopo l'iniezione.

2.° Il periodo durante il quale, praticata l'iniezione, si può constatare un progressivo aumento dell'emoglobina nel sangue circolante — volendo tener conto di differenze non minime, ma abbastanza sensibili, — può dirsi compreso tra i 20 minuti e le 48 ore. Nell'esperienza n. 1, per esempio, vediamo come dopo 20 minuti siasi verificato un aumento leggero, ma pure abbastanza sensibile (3,4 °|₀): l'aumento era già notevole dopo 3 ore (22,6 °|₀); era veramente cospicuo dopo 19 e 26 ore (34,5 — 46,1 °|₀). Raggiungevasi il *maximum* (55,1 °|₀) 31 ore dopo l'iniezione.

Nell'esperienza n. 2 troviamo una progressione non meno regolare: un'ora dopo l'aumento dell'emoglobina era già notevole (105); lieve il progresso verificavasi nel successivo periodo di 6 ore (106,9); mentre era fatto un passo considerevole dopo 21 ore (128,1) ed ancora notevole era il progresso dopo 29 ore (138,4). In questa esperienza trovammo finalmente raggiunto il *maximum* dopo 48 ore dalla trasfusione (141,5).

3.° L'artificiale aumento dell'emoglobina circolante suole essere, almeno entro certi limiti, in proporzione della quantità del sangue iniettato. Diciamo entro certi limiti, perchè, come appare dall'osservazione 4.ª, allorchè la quantità di sangue iniettato è molto abbondante, la proporzione non è più mantenuta.

È superfluo il dire che nella determinazione di questi rapporti devesi tener conto, non soltanto della quantità di sangue iniettato, ma anche della diversa quantità di sangue degli animali trasfusi; quantità che può solo essere approssimativamente determinata col tener conto del rispettivo peso.

4.° Sul grado d'aumento dell'emoglobina risultante dalla trasfusione devesi ammettere influiscano, oltre la quantità di sangue iniettato (nella limitata misura che si è detto), anche altre circostanze che non crediamo di poter precisare.

Si noti in proposito che i massimi aumenti da noi ottenuti furono: del 55 °|₀ sulla primitiva normale nell'esperienza 1.ª (con una iniezione di sangue nella proporzione di 3,4 °|₀ del peso del corpo); del 41,5 °|₀ nella seconda (iniezione del 5 °|₀ del peso del corpo); del 24 °|₀ nella terza (iniezione dell'1,9 °|₀ del peso del corpo); finalmente del 57 °|₀ nell'espe-

rienza 6.ª, nella quale il sangue iniettato, essendo nella cospicua dose del 6,3 °|₀, superava la normale quantità di sangue proprio dell'animale [1].

5.° L'artificiale aumento dell'emoglobina negli animali trasfusi non è punto fatto di così breve durata da far supporre (pur ammessa la penetrazione della nuova popolazione di globuli nella corrente circolatoria) che i globuli vengono poi presto distrutti ed eliminati; e infatti noi lo vedemmo persistere ancora dopo 27 giorni, che è il periodo più lungo, nel quale noi abbiamo continuate le osservazioni sugli animali sottoposti all'iniezione.

6.° In relazione al modo con cui si verificano i cambiamenti nelle proporzioni dell'emoglobina circolante, notansi differenze, bensì lievi, ma pur degne di nota pel valore clinico che ad esse pare si possa attribuire, a seconda che trattasi di animali sani oppure salassati.

Nel primo caso si verifica presso a poco il seguente andamento.

L'emoglobina raggiunge, come si è veduto, il *maximum* d'aumento 48 ore circa dopo l'iniezione; a questo punto si nota una stazionarietà, o si hanno delle oscillazioni di poco valore, per 1, 2 o 3 giorni; successivamente ha luogo una graduale discesa. Con questa graduale discesa, che continua per un periodo di 6, 8, 10, 14 giorni, talora s'arriva al normale livello, con quelle oscillazioni che anche nei limiti fisiologici soglionsi verificare; talora invece si verifica un arresto ad un livello superiore al normale, il quale superiore livello, per così dire, rappresenta poi lo stato normale.

Nel caso degli animali salassati le differenze consistono primieramente in ciò, che il *maximum* è raggiunto con una progressione notevolmente più rapida (veggasi osservazione 4.ª, in cui da 69,4 l'emoglobina nel corso di sole 24 ore saliva fino a 112,7); in secondo luogo, che col movimento di discesa verificantesi dopo il periodo di stazionarietà, giammai si ritorna al livello esistente dopo il salasso, bensì a quello normale, oppure ha luogo un arresto ad un livello superiore, come nel caso dei conigli sani.

7.° Le differenze nella durata del periodo entro il quale, dopo l'i-

---

(1) Ricordiamo come la quantità di sangue dei conigli si calcola corrisponda circa il 5 °|₀ del loro peso.

niezione, continua la progressione nella quantità dell'emoglobina circolante e viene raggiunto il *maximum*, trovansi in evidente rapporto colle differenze nella quantità di sangue iniettato. S'intende che quando s'inietta scarsa quantità di sangue, il *maximum* è raggiunto prima di quando si iniettano quantità maggiori. Le differenze da noi in proposito vedute furono di 24-30 ore.

8.° Notiamo finalmente che l'esame diretto del sangue degli animali trasfusi, eseguito col microscopio, nulla fece rilevare di anormale nè quanto alla forma, nè quanto al volume, nè quanto all'aspetto, nè quanto all'agglomeramento dei globuli.

XI.

TRASFUSIONE DI SANGUE NEL PERITONEO IN UN ALIENATO OLIGOCITEMICO.

EFFETTI SUL SANGUE CIRCOLANTE E SULLO STATO GENERALE DEL PAZIENTE

(In collaborazione col Professore A. Raggi)

(GAZZETTA MEDICA ITALIANA-LOMBARDIA N. 7 - FEBBRAIO 1880).

Autorizzati dalle esperienze sugli animali e sull'uomo, testè fatte conoscere al mondo scientifico, dalle quali viene dimostrato: 1.° che nei conigli il sangue iniettato nel cavo peritoneale con notevole rapidità assorbito, si unisce al sangue circolante (1); 2.° che nell'uomo le iniezioni peritoneali di considerevole quantità di sangue, non arrecano notevoli sconcerti nè sullo stato generale, nè sulle parti che coll' operazione vengono direttamente interessate (2); in un caso d'anemia gravissima da noi verificato fra i ricoverati nella Clinica psichiatrica di Pavia, qual mezzo terapeutico, abbiamo voluto tentare anche questo nuovo della trasfusione del sangue nel peritoneo.

Poichè il risultato ne sembra tale da incoraggiare altri ad applicare su più larga scala questo metodo di cura, crediamo di dover senza indugio richiamare su di esso l'attenzione dei colleghi.

Il caso nostro offre uno speciale interesse anche perchè, col mezzo

(1) G. BIZZOZERO e C. GOLGI. *Sulla trasfusione del sangue nel peritoneo e della sua influenza sulla ricchezza globulare del sangue circolante.* — *Gazzetta delle cliniche di Torino,* ottobre 1879 (Com. Prev.) ed *Archivio per le scienze mediche* Vol. IV. 1880. — V. queste « Opera omnia » pag. 923.

(2) PONFICK. *Ueber ein einfaches Verfahren der Transfusion beim Menschen.* — *Wiener Medizinische Blätter,* 28 agosto 1879.

del *citometro*, inventato dal prof. Bizzozero [1], noi abbiamo potuto metterci in grado di fornire la prova diretta che anche nell'uomo il sangue iniettato nella cavità peritoneale s'unisce con notevole prontezza al sangue circolante, il che finora era stato rigorosamente dimostrato soltanto per gli animali (Bizzozero e Golgi). — In proposito ricordiamo che Ponfick riguardo ai tre casi da lui pubblicati, argomentò che il sangue trasfuso entra in circolazione, solo da ciò che dopo l' operazione esso rapidamente scompare dal cavo peritoneale, senza dar luogo ad emoglobinuria.

Il soggetto che fornisce l'argomento di questa comunicazione è certo Peroni Carlo di Mirabello, d'anni 38, da nove mesi ricoverato in questo Manicomio per lipemania semplice (recidivo), con manifestazioni di generale profondo deperimento nutritivo (peso del corpo chilogr. 48), sul quale del tutto infruttuosa era riescita la cura ricostituente.

Con ripetuti esami citometrici avendo noi in esso verificato uno dei gradi più avanzati di anemia (media 307, citometro Bizzozero) cifra che indicherebbe circa due terzi meno della quantità normale di emoglobina [2], e riconosciuta l'indicazione di un'energica riparazione globulare, ci siamo determinati alla trasfusione di sangue dal peritoneo, la quale venne da noi praticata il 28 del p. p. gennaio.

L'apparecchio adoperato non potrebbe essere più semplice: una cannula (con punta a penna da scrivere piuttosto ottusa) provveduta di rubinetto e congiunta mediante un tubo di gomma ad un comune imbuto di vetro.

Riempiuto di sangue (defibrinato e tolto da soggetto robusto) tutto il sistema tubulare e chiuso il rubinetto, venne spinta la cannula attraverso le pareti addominali, tre dita trasverse sotto l'ombelico e in corrispondenza della linea alba; aperto quindi il rubinetto il sangue penetrava spontaneamente con certa lentezza nella cavità addominale. Sospendemmo l'operazione dopo che dall' imbuto erano defluiti 310 c. c. di sangue e medicammo la puntura con quadratello di cerotto adesivo [3].

---

(1) G. Bizzozero. *Il Cromo-Citometro*, nuovo strumento per dosare l'emoglobina del sangue. — *Atti della R. Accademia di Scienze di Torino*, Vol. XIV, 1879.

(2) Ritenuto che la cifra 110 (media citometrica del sangue normale dell'uomo) corrisponda a 100 di emoglobina, nel nostro ammalato la proporzionale quantità per l'emoglobina sarebbe di 35.8

(3) Intorno al processo operativo crediamo di dover aggiungere che nel predisporlo e nel metterlo in atto trascurammo nessuna delle precauzioni antisettiche, che per tutte le contingenze di non insignificanti operazioni, oggidì sono riconosciute indispensabili.

Nessun accidente venne a disturbare il breve atto operativo (durata dell'operazione 12 minuti circa). Regolarissimo e con normale frequenza si mantenne il polso (sessanta), la respirazione pure non deviò dal normale (dodici).

Le modificazioni del sangue di periodo in periodo verificate coll'esame citometrico saranno poste in evidenza di poi con apposita tabella.

Quanto allo stato generale, l'andamento successivo è riassuntivamente indicato nelle seguenti note:

28 Gennaio, 2 ore dopo l'operazione. — L'ammalato è calmo e conserva l'apatia abituale. Temp. 36' 9. Polso 66. Respirazione 16.

Ore 8 pom. (5 ore dopo l'operazione). — Faccia leggermente accesa, sguardo più vivo, fisonomia aperta, non accusa dolori spontanei. Lieve dolore alla pressione delle regioni epicoliche. Temp. 37' 9. Polso 100. Resp. 12. — Dorme sino alle ore 10.

Ore 10 pom. — Temp. 37' 9. P. 10. R. 16.

29 detto, ore 6 ant. — Nella notte ha dormito ad intervalli. Temp. 38' 7. Notevole risveglio mentale. Occhio vivo. Non si nota l'abituale catarro congiuntivale, risponde prontamente, dicendo di sentirsi assai meglio. La sensibilità specifica e la generale, già ottuse, si mostrano più perfette. Movimenti più pronti. Nessun dolore alla regione addominale. Una scarica alvina.

Urina della sera. — Quantità c. c. 150, colore citrino, reazione acida. Fosfati abbondanti. Pigmento aumentato. Urea normale.

Urina della notte. — Quantità c. c. 1000. Peso specifico 1022. Colore aranciato. Reazione acida. Pigmento aumentato. Nel resto normale.

Ore	10	antim.	—	Temp.	38, 3.	Polso	84.	Resp.	16
»	12	mer.	—	»	38	»	—	»	—
»	2	pom.	—	»	38	»	78	»	12
»	4	»	—	»	37, 6	»	78	»	14
»	8	»	—	»	37	»	78	»	14
»	10	»	—	»	36, 8	»	84	»	14

30 detto. — Persiste il benessere. Nessun dolore alle regione addominale. Mangia con appetito. Temp. normale (da 36, 8 a 37). Urine normali.

31 detto. — Continua nel solito stato. Defecazione di materie figurate e piuttosto colorite.

1 Febbraio. — Come il giorno antecedente. L'appetito è aumentato.

2 detto. — L'infermo si alza dal letto. Mostra un aspetto assai migliore e si regge meglio sulle gambe. Si conserva il notevole risveglio della mente. Urine un po' torbide per urati; pigmento normale.

3 detto. — Continua il solito. Dieta piuttosto lauta.

4 detto. — Dieta lauta. Funzioni digestive normali.

L'esame delle orine e delle feci in questi giorni più volte praticato (anche collo spettroscopio) allo scopo di determinare se vi fosse nella sostanza colorante del sangue, diede sempre risultato negativo.

TABELLA INDICANTE LE VARIAZIONI DELL'EMOGLOBINA IN SEGUITO ALLA TRASFUSIONE.

Emoglobina prima dell'iniezione	Sangue iniettato	EMOGLOBINA NEI DIVERSI PERIODI DOPO L'INIEZIONE										
		18 ore	30 ore	40 ore	2 giorni	3 giorni	4 giorni	5 giorni	6 giorni	9 giorni	11 giorni	14 giorni
35.8	310 c. c.	44.1	48.6	51.1	52.3	53.9	54.4	50.1	52.3	55.5	55.0	57.9

Questa osservazione adunque, oltrechè fornire la prova diretta, risultante dalle indagini citometriche eseguite prima e dopo la trasfusione, che anche nell'uomo il sangue iniettato nel peritoneo s' unisce in realtà con notevole prontezza alla massa sanguigna circolante, vale a riconfermare che nel peritoneo si ponno iniettare quantità molto considerevoli di sangue senza che si verifichino notevoli sconcerti nè generali [1] nè nelle località interessate.

Pertanto è così con maggior evidenza dimostrato che in molte contingenze, forse nella maggioranza dei casi nei quali si riconosce l'indicazione di rifornire l'organismo di nuova e buona qualità di sangue, la trasfusione peritoneale potrà essere preferita alla trasfusione intravasale, e

---

(1) La febbre manifestatasi nel nostro ammalato non è certo superiore a quella che suole comparire dopo la trasfusione intravasale.

ciò sia per la grande quantità che se ne può iniettare con un solo atto operativo, sia perchè esclude completamente le eventualità di accidenti (sempre temibili cogli altri metodi di trasfusione) da parte del cuore, polmoni e cervello.

La prova della notevole rapidità con cui il sangue iniettato nel peritoneo si unisca al sangue circolante, la si può dedurre dal considerevole aumento dell'emoglobina da noi già verificata 18 ore dopo l'operazione. In proposito rammentiamo che nei conigli trasfusi l' aumento dell'emoglobina circolante era già sensibile 20 minuti dopo l'operazione. Nel nostro ammalato naturalmente dovremmo accontentarci di fare il primo esperimento citometrico soltanto la mattina che tenne dietro all'operazione. Le osservazioni citometriche successive indicarono un progressivo aumento dei globuli rossi fino al quarto giorno. Naturalmente non si può escludere che a produrre tale effetto abbiano anche contribuito le migliorate condizioni nutritive degli organi e tessuti del paziente (migliorata emopoesi). Anzi a siffatte condizioni dobbiamo senz' altro ascrivere (e un semplice calcolo può fornircene la prova) l' ulteriore aumento dell' emoglobina verificato cogli esami di periodo in periodo e seguito fino al 14° giorno dopo la trasfusione.

Dal punto di vista puramente clinico, dobbiamo pure far rilevare il considerevole miglioramento verificatosi nel nostro ammalato tanto nelle condizioni puramente fisiche quanto nelle psichiche, aggiungendo però che il caso era eccezionalmente favorevole al verificarsi di codesti buoni risultamenti, essendochè la forma lipemaniaca in lui esistente verosimilmente era solo legata allo stato di profonda anemia e di avanzata denutrizione.

XII.

SECONDO CASO DI TRASFUSIONE PERITONEALE CON ESITO FELICE IN ALIENATO OLIGOCITEMICO

(In collaborazione col Professore A. Raggi)

(RERDICONTI R. ISTITUTO LOMBARDO, 1880)

Confortati dall'esito felice ottenuto nel primo caso di trasfusione peritoneale da noi praticata, ritentammo la stessa operazione in altro alienato oligocitemico, certo Luigi Degradi di Pavia, d'anni 31, degente nel manicomio provinciale di Pavia in Voghera, il quale era per di più affetto da catarro intestinale cronico da oltre 4 mesi, ribelle alle molte cure tentate in quello stabilimento.

L'infermo trovavasi in condizioni tristissime di nutrizione; era abbattuto estremamente; emetteva di continuo gemiti sommessi, come se fosse stato molestato da incessanti dolori, ed era così prostrato di forze, che a mala pena poteva muoversi nel letto, dove da ben sei mesi giaceva.

Affetto già da indebolimento mentale di primo grado, consecutivo a pregressa frenopatia, era caduto negli ultimi mesi in un sensibile stato di concentrazione melanconica, che bene si accordava col profondo abbattimento fisico in cui si trovava.

Il grado notevole di oligocitemia — 44,6 °|₀ di emoglobina, segnata con 247,4 del citometro del prof. Bizzozero [1] — e la somma prostrazione di forze che rilevammo nell'infermo ci presentarono la indicazione della trasfusione peritoneale, mentre lo stato lodevole degli organi toracici ed in parte degli addominali, ci metteva al sicuro dalle eventuali complicazioni, e dai pericoli successivi a tale operazione.

---

[1] G. BIZZOZERO. *Il Cromo-citometro, nuovo strumento per dosare l'emoglobina del sangue.* Atti della R. Accademia delle Scienze di Torino, vol. XIV, 1879.

La trasfusione venne fatta nel pomeriggio del giorno 19 del passato febbraio, mediante il semplicissimo processo operatorio di cui si è fatto parola nell' antecedente comunicazione (1), e che anche questa volta fece ottima prova.

Il sangue da trasfondersi, preso da un soggetto giovane, robusto e sano, segnava 113 al citometro.

Prima dell'operazione l' infermo presentava 37°,3 di temperatura, 64 pulsazioni e 14 respirazioni.

Si introdussero nel cavo peritoneale c. c. 250 di sangue defibrinato, alla temperatura di circa 32°, senza provocare nell'infermo dolori o molestie di sorta. L'operazione durò sette minuti primi, nè fortunatamente si ebbe a lamentare nell'eseguirla il più lieve inconveniente. Le pulsazioni durante l' operazione non variarono di numero, ma divennero alquanto irregolari, le respirazioni si ridussero a dodici.

Alle ore 8 pom. (tre ore e mezzo circa dopo l'operazione) l'infermo giacente sul lato destro, si mostrava sempre molto abbattuto, emetteva i soliti gemiti e si diceva assai addolorato in tutto il corpo. L' addome era un po' tumido nei quadranti inferiori e lievemente dolente alla pressione sulla regione colica di destra. Il polso, sempre irregolare, batteva da 68 a 74 volte al minuto, le respirazioni erano 16, la temperatura 37°,4.

Si prescrisse una misura eccitante.

Alle 11 pom. Puls. 72, Resp. 16, Temp. 37°,1.

Nella notte dormì ad intervalli.

Il giorno 20 susseguente si fece l'esame citometrico, 16 ore circa dopo l'operazione, e si trovò: che il sangue dell'infermo segnava 222,9, ossia che presentava 49,4 °/₀ di emoglobina.

In complesso trovammo l'operato più tranquillo, ma sempre molto abbattuto. Il ventre si presentava un po' tumido e dolente alla pressione in corrispondenza della località sopra indicata.

Puls. 68, Resp. 14, Temp. 36°,9.

Il diario della giornata si compendia nelle seguenti note.

---

(1) *Rendiconti* dell' Ist. Lomb. di scienze e lettere, Vol. XIII, Fasc. III (adunanza del 5 febbraio) e *Gazzetta medica lombardia*, del 14 febbraio, 1880. — V. queste « Opera omnia » pag. 933.

Ore 10 ant. — Sonno tranquillo di un'ora. Una scarica di materie diarroiche di colore giallo-verdastro, con un lombricoide.

Ore 1 pom. — Mangia con appetito un quarto di pollo lessato e beve qualche cucchiajata di brodo ristretto e di vino. Accusa viva sete, che sazia con qualche pezzetto di ghiaccio. La dolentezza del ventre è diminuita.

Puls. 70, Resp. 15, Temp. 36°,7.

Ore 3,30 pom. — Altra scarica alvina di materie più scure delle antecedenti. Mangia più tardi con appetito un pantrito e beve qualche cucchiaiata di vino.

Ore 5 pom. — Generale dell'infermo un po' meno abbattuto, ventre come sopra.

Puls. 80, Resp. 14, Temp. 37°,2.

Ore 8,30 pom. — Continua lo stato di tranquillità. Ha molta sete È proclive al parlare.

Puls. 68, Resp. 12, Temp. 36°,9.

Il giorno 21, alle ore 7,15 ant., l'infermo si mostrava notevolmente migliorato nello stato generale. Passò la notte tranquilla ed ebbe durante questa due scariche diarroiche. Domandava da mangiare, accusando molto appetito ed aveva sempre molta sete. Presentava il ventre trattabile e quasi indolente alla pressione.

Puls. 66, Resp. 12, Temp. 36°,5.

Ore 10 ant. — Continua lo stato soddisfacente dell'infermo. Notasi che il polso, piuttosto vibrato, è divenuto abbastanza regolare. Il sangue, esaminato col citometro di Bizzozero, presenta 52 °/₀ di emoglobina. Si continua nella dieta corroborante.

Nel resto della giornata nulla si notò di rilevante. La temperatura non oltrepassò mai i 36°,7; le pulsazioni oscillarono fra le 74 e le 78; le respirazioni si conservarono a 14 per minuto primo.

Nel giorno 22 il miglioramento dell'infermo si rese assai più notevole. Era cessato affatto in lui lo stato di depressione morale in cui da molto tempo si trovava. Parlava con insolita loquacità, sebbene coll'incoerenza propria dei dementi; era ilare e domandava con insistenza da mangiare. La temperatura toccò appena i 37° nelle ore pomeridiane, le pulsazioni furono al massimo 72, le respirazioni 16 per minuto. L'esame citometrico dimostrò l'emoglobina aumentata fino a 61,9°/₀.

Nei giorni successivi il miglioramento dell' infermo andò sempre più crescendo. La sua cute, dapprima pallido-terrea, si fece leggermente bruna, le mucose acquistarono più vivace colorito, le forze crebbero al segno, che egli dopo tre giorni potè discendere dal letto senza alcun ajuto onde deporre l'alvo.

Le funzioni digestive si attivarono in modo singolare, mentre prima erano assai languide, ed un notevole miglioramento in questi ultimi giorni si sta pure facendo relativamente allo stato della nutrizione generale, quantunque dell'ultima osservazione citometrica, praticata il giorno 11 del corrente marzo, ossia venti giorni dopo l' operazione, l' emoglobina appaja discesa a 50 %.

Il catarro intestinale, dal quale egli è affetto da sì gran tempo, non è ancora cessato, ma si è fatto però meno intenso. Le materie fecali per vero non sono più così sierose come per lo passato, ed anzi non di rado sono emesse di consistenza poltacea. Le orine si trovarono sempre per qualità e per quantità normali.

La demenza consecutiva esistente nell'individuo in discorso naturalmente si è mantenuta nel solito grado per rispetto alle facoltà più elevate della mente. Un rimarchevole risveglio tuttavia si può notare oggigiorno nelle facoltà della percezione e della memoria, mentre si vede poi scomparso affatto quello stato di depressione morale, che da alcuni mesi erasi manifestato quale complicazione dell'esistente frenastenia e che molto probabilmente si legava allo stato di fisica prostrazione e di oligocitemia, in cui progressivamente l'infermo era caduto.

XIII.

PRIMO CASO DI TRASFUSIONE PERITONEALE RIPETUTA CON UN NUOVO SUCCESSO FELICE IN ALIENATO OLIGOCITEMICO

(In collaborazione col Professore A. Raggi)

(RENDICONTI R. ISTITUTO LOMBARDO — 1880)

Il caso che ci accingiamo a narrare ne sembra interessante, non soltanto perchè insieme ai due già da noi comunicati [1] ed agli altri che ai nostri tennero dietro, concorre a mettere in evidenza i felici effetti che dalla trasfusione di sangue nel peritoneo si ponno ottenere nelle oligocitemie da cause diverse, e l' innocuità dell'operazione stessa; ma eziandio perchè trattasi del primo caso in cui quell'operazione venne ripetuta, e sempre con buoni effetti, sul medesimo soggetto.

Trattasi di quel Luigi Dagradi d'anni 31, degente nel manicomio di Pavia in Voghera per demenza semplice, il quale, ridotto in condizioni assai gravi da un cronico catarro intestinale (diarrea con sangue); venne da noi sottoposto alla trasfusione peritoneale il 19 del p. p. mese di febbraio. — Come già abbiamo avuto l'onore di riferire, il vantaggio di quella prima trasfusione di sangue nel peritoneo, eseguita sul Dagradi, superò le nostre previsioni in quanto che, insieme alle migliorate condizioni del sangue (nel periodo di 10 giorni l'emoglobina circolante saliva dal 44.6 °|₀ fino al 61.9 °|₀) vidersi in modo singolare attivate le funzioni digestive, prima assai languide; scemò di molto il catarro intestinale; si ebbe un notevole miglioramento nella nutrizione generale, ed oltre a ciò pur notavasi un rimarchevole risveglio nelle facoltà della percezione e

[1] Vedi pag. 933 e pag. 939 di queste « Opera Omnia ».

Nei giorni successivi il miglioramento dell' infermo andò sempre più crescendo. La sua cute, dapprima pallido-terrea, si fece leggermente bruna, le mucose acquistarono più vivace colorito, le forze crebbero al segno, che egli dopo tre giorni potè discendere dal letto senza alcun ajuto onde deporre l'alvo.

Le funzioni digestive si attivarono in modo singolare, mentre prima erano assai languide, ed un notevole miglioramento in questi ultimi giorni si sta pure facendo relativamente allo stato della nutrizione generale, quantunque dell'ultima osservazione citometrica, praticata il giorno 11 del corrente marzo, ossia venti giorni dopo l' operazione, l' emoglobina appaja discesa a 50 °/₀.

Il catarro intestinale, dal quale egli è affetto da sì gran tempo, non è ancora cessato, ma si è fatto però meno intenso. Le materie fecali per vero non sono più così sierose come per lo passato, ed anzi non di rado sono emesse di consistenza poltacea. Le orine si trovarono sempre per qualità e per quantità normali.

La demenza consecutiva esistente nell' individuo in discorso naturalmente si è mantenuta nel solito grado per rispetto alle facoltà più elevate della mente. Un rimarchevole risveglio tuttavia si può notare oggigiorno nelle facoltà della percezione e della memoria, mentre si vede poi scomparso affatto quello stato di depressione morale, che da alcuni mesi erasi manifestato quale complicazione dell'esistente frenastenia e che molto probabilmente si legava allo stato di fisica prostrazione e di oligocitemia, in cui progressivamente l' infermo era caduto.

XIII.

PRIMO CASO DI TRASFUSIONE PERITONEALE RIPETUTA CON UN NUOVO SUCCESSO FELICE IN ALIENATO OLIGOCITEMICO

(In collaborazione col Professore A. Raggi)

(Rendiconti R. Istituto Lombardo — 1880)

Il caso che ci accingiamo a narrare ne sembra interessante, non soltanto perchè insieme ai due già da noi comunicati [1] ed agli altri che ai nostri tennero dietro, concorre a mettere in evidenza i felici effetti che dalla trasfusione di sangue nel peritoneo si ponno ottenere nelle oligocitemie da cause diverse, e l' innocuità dell'operazione stessa; ma eziandio perchè trattasi del primo caso in cui quell'operazione venne ripetuta, e sempre con buoni effetti, sul medesimo soggetto.

Trattasi di quel Luigi Dagradi d'anni 31, degente nel manicomio di Pavia in Voghera per demenza semplice, il quale, ridotto in condizioni assai gravi da un cronico catarro intestinale (diarrea con sangue); venne da noi sottoposto alla trasfusione peritoneale il 19 del p. p. mese di febbraio. — Come già abbiamo avuto l'onore di riferire, il vantaggio di quella prima trasfusione di sangue nel peritoneo, eseguita sul Dagradi, superò le nostre previsioni in quanto che, insieme alle migliorate condizioni del sangue (nel periodo di 10 giorni l'emoglobina circolante saliva dal 44.6 °|₀ fino al 61.9 °|₀) vidersi in modo singolare attivate le funzioni digestive, prima assai languide; scemò di molto il catarro intestinale; si ebbe un notevole miglioramento nella nutrizione generale, ed oltre a ciò pur notavasi un rimarchevole risveglio nelle facoltà della percezione e

---

(1) Vedi pag. 933 e pag. 939 di queste « Opera Omnia ».

della memoria, nel mentre scompariva affatto quello stato di depressione morale, che da alcuni mesi erasi manifestato quale complicazione dell'esistente frenastenia e che molto probabilmente si legava allo stato di fisica prostrazione e di oligocitemia in cui progressivamente l'infermo era caduto.

Il miglioramento del nostro ammalato si mantenne per ben due mesi, ma poi, ricomparsa la diarrea sanguinolenta, il suddetto ricadde nello stato di depressione fisico-morale dei mesi addietro.

Col citometro Bizzozero verificato un nuovo peggioramento, anche nelle condizioni del sangue (emoglobina 43 °|₀), ad onta del grave stato generale, e delle non buone condizioni di una parte degli organi addominali, vista l'inutilità degli altri metodi curativi, si decise di ritentare la trasfusione peritoneale, la quale venne di fatto da noi eseguita alle due pom. del 13 p. p. giugno, injettando colle solite norme e precauzioni (1) 370 c. c. di sangue defibrinato tolto da soggetto sano.

Lo stato del paziente nel giorno dell'operazione (prima e dopo) e nei primi otto giorni successivi è riassuntivamente descritto nel seguente diario:

13 giugno. — Prima dell'operazione:

Ore 9 ant. Temp. 37.3 — Polso 88 — Resp. 16
» 2 pom. » 37.2 — » 80 — » 16

Alle ore 2.20 si injettano i 370 c. c. di sangue.

L'operazione non provoca alcuna sofferenza e dura poco più di sei minuti.

Durante l'operazione il polso si abbassa a 72; le respirazioni rimangono 16.

Ore 3 pom. Temp. 36.5
» 4 » » 36.8 — Polso 80 — Resp. 16
» 7 » » 37.5 — » 80
» 8 » » 37.5 — » 92

Ventre trattabile, un poco tumido, indolente. — Suono ottuso alla regione epicolica destra.

(1) Veggasi prima nostra comunicazione del 5 febbraio 1880, pag. 933 di queste « Opera omnia ».

Nella notte l'infermo dorme ad intervalli. — Urine normali. — Continua la diarrea.

14 giugno. — Ore 6 ant. Temp. 37.5 — Polso 80 — Resp. 16
» » — » 9 » » 37.5 — » 84 — » 18

Ventre teso un po' dolente alla pressione sulla fossa iliaca sinistra. — Ammalato piuttosto abbattuto. — Grave sete. — Urine normali.

Ore 2 pom. Temp. 37.5 — Polso 110 — Resp. 21
» 4.30 » » 38.1 — » 95 — » 20
» 10 » » 37.7 — » 102 — » 21

Stato generale sempre depresso. — Solite evacuazioni assai frequenti nella notte.

15 giugno. — Ore 6 ant. Temp. 38.4 — Polso 100 — Resp. 21

A quest'ora l'esame citometrico dimostra che il sangue circolante s'è già notevolmente arricchito di globuli rossi (emoglobina 47.6 %).

Ore 8.30 ant. Temp. 39.2 — Polso 104 — Resp. 22

Ventre alquanto dolente alla fossa inguinale di sinistra, solite scariche diarroiche.

Ore 2 pom. Temp. 39.4
» 4 » » 39.3 — Polso 102 — Resp. 24
» 7.45 » » 38.5 — » 112 — » 26

16 giugno. — Passa la notte abbastanza tranquillo.

Ore 6 ant. Temp. 36.7 — Polso 84 — Resp. 16
» 8.30 » » 36.5 — » 78 — » 15

Il ventre s'è fatto depresso affatto e indolente.

Ore 12 merid. Temp. 36.5 — Polso 80
» 4 pom. » 37 — » 96 — Resp. 20

L'esame citometrico dà risultato eguale a quello di jeri.

17 giugno. — Notte tranquilla. — Solite scariche diarroiche abbondanti.

Ore 6 ant. Temp. 36.7
» 8 » » 37.3 — Polso 90 — Resp. 16
» 1.45 pom. » 39.1

L'ammalato è inquieto e smanioso. — Ventre indolente, trattabile.

Ore 4 pom. Temp. 39.4 — Polso 114 — Resp. 21

Ore 7.10. Ammalato inquieto. — Non vuole essere esaminato. — Impossibile prendere la temperatura. — Polso 104 — Resp. 24 — Pelle assai calda, secca.

Ore 11 pom. Temp. 37.1

18 giugno. — Notte abbastanza tranquilla. — Ventre indolente, depresso, trattabile. — L'infermo è assai sollevato. — Parla ed è allegro. — Aspetto buono.

Ore 6 ant. Temp. 36.6 — Polso 78 — Resp. 15
» 9 » » 36.6 — » 76 — » 15
» 2 pom. » 36.7 — » 86 — » 15
» 6.45 » » 36.6

19 giugno mattino. — Temp. 36.4 — Polso 78 — Resp. 15
» » ore 7 p. — » 37.6 — » 80 — » 16

20 giugno. — L'esame citometrico segna ancora stazionarietà circa la quantità dell'emoglobina circolante.

Mattino . . . . Temp. 36.5 — Polso 86 — Resp. 14
ore 5.45 pom. » 37.1 — » 95 — » 20

21 giugno mattino. — Temp. 36.2 — Polso 92 — Resp. 16
» » ore 4 p. — » 36.8 — » 102 — » 17

Nei giorni che seguirono si è notato apiressia assoluta nel mattino, leggiero aumento di temperatura la sera. — Le funzioni digerenti dell'infermo sono assai attive, malgrado che il catarro intestinale continui al solito grado. — In complesso l'infermo è assai sollevato e sempre di umore gaio. — Ha acquistato nelle forze e nell'aspetto.

Il solo commento che ci permettiamo di far seguire a questa narra-

zione è: che la *Trasfusione di sangue nel peritoneo* pel buon risultato ottenuto nelle condizioni morbose, alle quali si cercò di provvedere (buon risultato che giammai è a noi mancato) e per le leggieri conseguenze che si ebbero dal lato del peritoneo a nostro giudizio, ormai ha acquistato diritto d'essere collocata fra le operazioni non solo di facile attuazione, ma ancora di pronto e grande successo.

XIV.

SULLA IPERTROFIA COMPENSATORIA DEI RENI

(RENDICONTI R. ISTITUTO LOMBARDO — 1882) *

È nozione di antica data all' accertamento della quale contribuirono i concordi risultati degli esperimenti fisio-patologici, dell' osservazione clinica e degli studi anatomo-patologici, che nei casi o di congenita mancanza di un rene o di difetto acquisito, per esportazione fatta a scopo terapeutico o sperimentale, od anche nei casi di soppressa funzione per fatti patologici di varia natura (degenerazioni, atrofia, compressione, ecc.), per ciò che riguarda la specifica attività di quei due organi, di regola ha luogo una perfetta compensazione per un raddoppiato lavoro dell' unico rene esistente o rimasto attivo. Ed è pure nozione altrettanto antica, che nell'organo obbligato a siffatto aumento di attività si verifica un aumento di volume e di peso, ed in ciò appunto consiste quella che si suol chiamare *ipertrofia compensatoria* dei reni.

Ma quanto è l'accordo esistente fra i fisiologi, clinici ed anatomopatologi sul fatto generico dell' aumento di peso e volume del rene costretto a raddoppiata funzione, altrettante sono le divergenze, allorchè trattasi di precisare l' interpretazione che deve esser data ai fatti istologici ed istogenici che stanno a fondamento delle alterazioni accennate.

Naturalmente la via che si presentò più sicura per risolvere le varie questioni sorte da questo punto di vista, fu quella degli esperimenti sugli animali. Se non che le interpretazioni dei risultati ottenuti, furono così contradditorie che veramente non si può a meno di ritenere tuttora autorizzata la conclusione, che forma la premessa di uno degli ultimi lavori

---

* **Pubblicato nell'Archivio per le scienze mediche, Vol. 6.°**

sperimentali su tale argomento pubblicati « che le condizioni anatomiche sull' ingrossamento di un rene conseguente a distruzione o estirpazione dell'altro, non sono ancora sufficientemente rischiarate » (Ribbert).

Infatti, mentre Valentin, fin dal 1839, in base ad una serie di esperimenti fatti coll'estirpazione di un rene, ammetteva che l'aumento di peso da lui già verificato nel rene rimasto, dipende da aumento della quantità di sangue e dei materiali orinosi o da dilatazione dei canalicoli tanto retti quanto tortuosi, Rosenstein (1877) da altri suoi proprii esperimenti deduceva, che nell'ipertrofia complementare di un rene, che viene in conseguenza dall'acquisita mancanza dell'altro, si trova nessun ingrossamento dei glomeroli e dei canalicoli tortuosi corticali; l' aumento di peso e di volume dovrebbe essere attribuito, oltrechè all'aumento di contenuto dell'organo in sangue, linfa e parti costitutive dell'orina, ad un aumento di densità dei singoli elementi e soltanto in minima parte ad ingrossamento degli epitelii e del tessuto interstiziale.

D'altra parte, riguardo alla genesi ed al modo di comportarsi del tessuto ghiandolare preesistente, mentre ad esempio Ribbert, in un recentissimo lavoro (aprile di quest' anno), ammette, ma senza dimostrarla, e solo appoggiandosi sull'enumerazione dei nuclei e sulla misurazione della distanza fra essi, una proliferazione epiteliare, che s'associerebbe ad una notevole dilatazione dei canalicoli da lui pure verificata, Tizzoni e Pisenti in un altro lavoro testè pubblicato (*Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. VI, fasc. 2°), asserivano che nel processo di neoformazione da essi descritto, gli epitelii dei tubuli vecchi « *si comportano sempre passivamente* » e quanto ai canalicoli, in contraddizione coi risultati delle osservazioni precedentemente fatte da altri, gli stessi osservatori, da una serie di misure deducevano che essi, invece di presentarsi dilatati, offrono anzi un calibro minore del normale, e ciò perchè sarebbero compressi da canalicoli di nuova formazione, che avrebbero origine, per un *differenziamento* di cellule epiteliari dalle connettive, nel tessuto connettivo reticolare interstiziale.

❖

Prendendo io qui in considerazione solo un lato della questione, non posso a meno di fare appunto a Tizzoni e Pisenti di aver asserito nel

loro lavoro che negli epiteli dei canalicoli non *si osserva mai vera moltiplicazione* e che anzi gli stessi epiteli comportansi *sempre passivamente,* senza tener conto del più importante, forse dell'unico criterio, che noi ora possediamo, per poter dire con sicurezza che negli elementi di un tessuto l'attività formativa trovasi in atto od è soppressa. E tanto più importava che di codesto criterio essi tenessero conto, in quanto che questo della genesi compensante del tessuto renale è l'argomento fondamentale del lavoro.

In base agli importanti risultati delle ricerche di una schiera già lunga di osservatori e specialmente di Mayzel, di Bütschli, di Flemming, di Strassburger, di Eberth, ecc., noi ora infatti sappiamo che così nei tessuti vegetali, come nei tessuti animali, la proliferazione cellulare e più precisamente la visibile divisione del protoplasma delle cellule, che rappresenta l'ultima fase del processo di scissione di tali elementi, è preceduta ed accompagnata da una serie di metamorfosi nella struttura del nucleo, metamorfosi ora ben conosciute nel loro inizio e modo di succedersi, per designare le quali Schleicher proponeva il nome di *Cariocinesi* (Karyokinesis) [1], e Flemming l' espressione di *moltiplicazione* o *scissione indiretta dei nuclei* (indirecte Kernvermehrung o Kerntheilung). — Tenendo conto di questi studi, è soltanto colla verifica degli accennati mutamenti che là, ove pel noto antico criterio dell'esistenza di due o più nuclei per avventura potrebbe essere sospettata una proliferazione cellulare, possiamo asserire che questa veramente ha luogo; e viceversa, soltanto nei tessuti, nei quali affatto mancano le accennate metamorfosi nucleari, noi possiamo ora decisamente escludere che in essi, nel periodo in cui ha luogo l' esame, non esiste proliferazione di elementi [2].

Come dissi, Tizzoni e Pisenti trascurarono di tenere conto dei dati qui ricordati e perciò essi necessariamente ottennero risultati incompleti.

Essendomi io pure occupato di questo argomento, con una serie abbastanza estesa di osservazioni, ho potuto constatare che negli animali

---

(1) L'etimologia della parola è κάρυον (nucleo) e κίνησις (movimento).

(2) Come è noto, Kölliker e Altmann già applicarono questo criterio anche nello studio della genesi embrionale dei tessuti, e dalla presenza o mancanza delle figure nucleari cariocinetiche, essi hanno dedotte importanti conclusioni sulla maggiore o minore partecipazione delle parti corrispondenti all'accrescimento dell'embrione.

(cane, coniglio, cavia), in seguito alla nefrectomia, gli epitelî dei canalicoli oriniferi dell'ipertrofizzato rene rimasto, lungi dal comportarsi in modo affatto passivo, hanno invece una parte attivissima, vale a dire in essi ha luogo un accentuato processo di proliferazione.

Nè soltanto v'ha risveglio dell'attività formativa e nelle cellule epiteliari di quella parte dei canalicoli (canalicoli della sostanza corticale) ove, per quanto si sa del modo di comportarsi dell'epitelio di altre ghiandole allorchè in esse ha luogo un aumento dell'attività funzionale, il fatto potrebbe di leggieri essere supposto, ma lo stesso risveglio si verifica, in modo assai spiccato, anche nell'epitelio di quella parte dei canalicoli (canalicoli retti delle piramidi di Malpighi e perfino grossi canalicoli collettori delle papille in prossimità al loro sbocco nella pelvi renale) riguardo ai quali l'opinione di un contegno passivo *a priori* veramente apparirebbe molto più giustificata. Tanto nei primi quanto nel secondo sistema di canalicoli io ho infatti verificato che per effetto della nefrectomia, il nucleo di molte cellule epiteliari presenta le diverse metamorfosi che nell'insieme caratterizzano le cariocinesi.

Riserbandomi di esporre in altra nota, col necessario corredo di disegni, i dettagli relativi al modo di presentarsi delle figure nucleari cariocinetiche, alla maggiore o minore abbondanza di esse nei diversi periodi dopo l'estirpazione del rene ed alle varie alterazioni d'altra natura che precedono, accompagnano e complicano il processo di proliferazione, ecc. qui mi limiterò ad una semplice enumerazione delle principali figure nucleari che ho riscontrato nei miei preparati. — In proposito noto fin d'ora che le stesse figure nucleari del rene essenzialmente corrispondono a quelle ben note che troviamo descritte e disegnate dagli autori, che ho ricordato in principio, e che specialmente si riferiscono agli elementi cellulari di alcuni vertebrati inferiori (rana, salamandra, tritone); del resto io inclino a ritenere che le modificazioni da me incontrate, anzichè a differenze veramente esistenti, siano piuttosto da attribuirsi ad accidentalità inerenti ai metodi di preparazione, i quali naturalmente vogliono essere un po' modificati a seconda della natura del tessuto e di altre circostanze, che ora non mi trovo in grado di indicare.

Le principali figure nucleari che, lasciando a parte la struttura reticolare alquanto più pronunciata del normale (ciò che costituisce il primo segno di risveglio dell'attività formativa delle cellule) vennero da me verificate, furono le seguenti:

I. Di gomitoli [1] a fili tenuissimi e molto avvicinati (contorno del corpo nucleare ancora assai spiccato e con apparenza di membrana).

II. Di gomitoli a fili assai più grossi, più divaricati e divisi da più abbondante sostanza interstiziale. Il corpo nucleare si presenta in pari tempo assai ampliato ed i confini rispetto alla sostanza cellulare più non esistono.

III. Di piccoli globuli raggiati o figure constanti di corti bastoncini radialmente disposti intorno ad un centro.

IV. Di corone raggiate o figure costituite da una serie di bastoncini disposti a guisa di raggi orizzontali attorno ad un piccolo spazio chiaro (modificazione della forma precedente).

V. Di corpi speciali allungati, diagonalmente disposti entro l' ingrossato corpo cellulare, parimenti costituiti da bastoncini in particolare guisa aggregati, forme che senza altre note descrittive dirò corrispondenti alle così dette piastre equatoriali (Equatorialplatte) di Strassburger e Flemming.

VI. Di due stellule concavo-convesse, guardantesi colle concavità, poste talora vicinissime, tanto che i raggi dell'una tocchino quasi i raggi dell'altra, talora invece a notevole distanza, per intromissione di sostanza cellulare. In questo secondo caso qualche volta ho potuto vedere che le estremità dei raggi delle due stellule erano o apparivano congiunte da appena distinti filamenti (fili acromatofili) analoghi a quelli che sono descritti e disegnati nei lavori di Flemming e Strassburger.

VII. Di due globicini raggiati, simili a quelli indicati sotto il N. 3, posti a qualche distanza l' uno dall' altro, ma entro lo stesso corpo cellulare.

VIII. Di due piccoli gomitoli identici a quelli indicati sotto il N. 1 e 2.

Relativamente a questa serie di figure, tenendo conto delle osservazioni dirette in proposito fatte da Eberth, Flemming e da altri, parmi si possa ammettere con fondamento che esse rappresentino altret-

---

[1] Per designare le varie figure cariocinetiche per comodità di linguaggio ho adottate le denominazioni usate dai diversi autori, che di questo argomento si sono occupati e specialmente da Flemming, sebbene in parte esse non esprimano con esattezza il vero modo di presentarsi delle metamorfosi nucleari.

tante fasi di evoluzione del nucleo, le quali verosimilmente succederebbersi secondo l'ordine della fatta enumerazione. E precisamente le figure 1, 2, 3, 5, rappresenterebbero le evoluzioni della fase ascendente o progressiva; alla sommità di tal fase starebbe la figura 5 (Equatorialplatte); le figure 6, 7, 8 rappresenterebbero invece alcune delle fasi di ritorno al periodo di riposo dei nuclei di nuova formazione (fase regressiva dei nuclei figli). In qualche caso infatti, alcune di queste ultime forme le vidi in coincidenza colle manifestazioni di scissione anche nella sostanza cellulare (cellule con strozzamento od a forma di biscotto).

Quale esempio di figure nucleari, che nei miei preparati rappresenterebbero una modificazione abbastanza considerevole rispetto alle figure classiche di Flemming e degli altri autori, ne menzionerò una, consistente in ciò, che invece di due stellule concavo-convesse guardantisi colla concavità, abbastanza di frequente (ciò però soltanto nei canalicoli oriniferi corticali) scorgonsi due corpicciuoli omogenei allungati o piccoli blocchi di sostanza omogenea, concavo-convessi e parimenti guardantisi colla concavità, i quali non di rado verso la superficie, colla quale si corrispondono, presentano una lieve dentellatura. Come dissi, per ora, sono inclinato ad ammettere che forme siffatte, al pari di alcune altre, siano da interpretarsi quali modificazioni di forme più delicate, modificazioni prodotte dall'influenza di reattivi.

Riguardo al tempo nel quale dopo la estirpazione di un rene, in quello rimasto, si succedono le metamorfosi nucleari, caratterizzanti il processo di proliferazione dell'epitelio dei canalicoli, non mi trovo in grado, e forse non è possibile di stabilire delle leggi precise.

Mentre in un caso, 48 ore dopo la nefrectomia nel rene rimasto il processo di scissione indiretta degli epiteli già appariva avviato, in qualche altro caso invece, dopo tre, quattro ed anche cinque giorni dall'operazione, nulla si poteva rilevare che negli stessi elementi accennasse ad un risveglio dell'attività formativa.

Dopo 6, 8, 10 giorni, le figure cariocinetiche, nella sostanza corticale, di regola veggonsi abbastanza diffuse. Dopo 15-20 giorni, in qualche caso la scissione nucleare era notevolmente propagata tanto nei canalicoli contorti, quanto nei retti; a questo periodo anzi appartengono i preparati nei quali vidi la maggior diffusione delle figure cariocinetiche, in alcuni altri casi, invece, trovai il processo meno accentuato di quanto aveva verificato in periodi precedenti.

A 25, 30, 40 giorni i segni della scissione nucleare si presentano ora discretamente estesi, ora scarsissimi, e alcune volte mancano affatto.

A 2 mesi dopo la nefrectomia si riferiscono due sole mie osservazioni, e di queste una farebbe credere che nel rene rimasto, il quale appariva notevolmente ingrossato, la proliferazione nucleare era ancora in atto in alcuni punti, per altro sempre in misura assai scarsa; riguardo all'altra osservazione, una serie di preparati fatti per la verifica della cariocinesi, mi diede risultati negativi. Osservazioni ad un periodo più lungo di due mesi finora non vennero da me istituite.

È superfluo il dire che su questi risultati, relativi al modo di presentarsi della proliferazione epiteliare nelle diverse fasi dopo la nefrectomia, credo necessario ritornare con nuove osservazioni a scopo di controllo e per tentare di meglio precisarli.

Sembrami però di qualche interesse il notare che differenze uguali a quelle rilevate, confrontando i reperti relativi ai reni dei diversi animali operati, le ho vedute quasi sempre anche rispetto ai diversi segmenti di uno stesso rene e ciò senza esclusione di quelli, pei quali la proliferazione dei nuclei appariva più estesa. Per esempio, in un rene di coniglio ucciso 15 giorni dopo l'operazione, mentre alcuni segmenti presentarono il *maximum* di figure cariocinetiche da me finora trovate, altri segmenti, non soltanto rispetto al processo in discorso diedero reperto negativo, ma in essi trovai tratti, i quali presentavano segni di processo infiammatorio (anche con essudato entro i canalicoli).

Quest'ultimo reperto, unito al fatto che sempre nell'unico rene rimasto esiste grande, talora enorme ed irregolare dilatazione dei vasi sanguigni, parmi possa dare fondamento alla supposizione che qualche volta, in seguito all'esportazione di un rene, per effetto degli alterati rapporti idraulici e forse di altri accidenti (per esempio, emorragie, le quali difatti si verificano in qualche caso), la proliferazione delle cellule epiteliari dei canalicoli oriniferi sia preceduta da processo infiammatorio, ora più, ora meno esteso, del parenchima gliandolare e che in queste provincie solo successivamente venga in atto la proliferazione epiteliare.

Le differenze qui notate relative ad uno stesso rene forse in parte spiegano le differenze e contraddizioni, risultanti dal confronto dei reperti nelle varie esperienze, intorno al modo di presentarsi del processo di proliferazione epiteliare nei diversi periodi dopo la nefrectomia.

Noterò per ultimo che, in armonia coi risultati di Ribbert, da una serie di misure comparative, mi risultò che nel rene ipertrofico esiste un certo grado di dilatazione dei canalicoli, allargamento del lume di essi e ingrossamento dei glomeruli; aggiungo che, riconoscendo le facili cause d'errore nelle osservazioni di tal genere fatte nei preparati per sezione, ho preso le misure dei canalicoli e glomeruli isolati, ed è superfluo il dire che ebbi cura di usare ugual metodo di preparazione, tanto pel rene normale, quanto pel rene ipertrofico.

La conclusione che evidentemente emerge dalle esposte osservazioni, è che l'ingrossamento di un rene conseguente alla esportazione dell'altro vuol essere attribuito ad uno sviluppo del tessuto ghiandolare preesistente, sviluppo verificantesi sull'indirizzo dell'accrescimento fisiologico.

E qui si potrebbe chiedere se oltre siffatto modo di sviluppo del tessuto ghiandolare del rene, si debba ammettere anche una vera *neoformazione* di canalicoli nel tessuto interstiziale, per un *differenziamento* di cellule epiteliari dalle connettive. In proposito non ho difficoltà a dichiarare, che di fronte al constatato risveglio dell'attività formativa delle cellule epiteliari dei canalicoli oriniferi, che si verifica in conseguenza del raddoppiato a lavoro, cui è obbligato l'unico rene rimasto nell'organismo, io non mi sentirei abbastanza autorizzato a sostenere l'esistenza anche di tale *neoformazione vera* dei canalicoli. Ad ogni modo, in proposito, più volentieri per ora concludo che per mio conto la questione merita di essere rischiarata da ulteriori ricerche.

Ciò che invece credo debba essere ammesso senz'altro, è che il modo di accrescimento patologico del tessuto renale da me descritto veramente corrisponde al modo o ad un modo di accrescimento fisiologico del rene tanto *intra* quanto *extra-uterino*. — Infatti io ho potuto parimenti constatare come non soltanto nel rene fetale [1], ma anche in quello dei primi giorni o prime settimane dopo la nascita, le figure cariocinetiche esistono in abbondanza sì nell'epitelio dei canalicoli contorti che in quello dei retti. Terreno assai opportuno per queste osservazioni è il rene di cavia. In

[1] Negli ultimi giorni della vita *intra*-uterina trovai le forme caratterizzanti la scissione indiretta dei nuclei in quantità notevolmente più scarsa che nei primi giorni della vita *extra*-uterina. Ciò è verosimilmente in relazione colla funzione secretoria che si attiva all'uscire dall'utero.

esso ancora a 2, 3 4, 5 giorni dopo la nascita, le fasi della scissione indiretta dei nuclei possono essere facilmente verificate in grande numero; successivamente vanno rapidamente decrescendo. Ad un mese e mezzo fino a due (età nella quale l'animale è in grado di sopportare senza grande pericolo la nefrectomia), i preparati di rene normale estirpato presentano assai rara la cariocinesi; è soltanto col passare in rassegna parecchi preparati che si riesce a trovarne qualche isolato caso. Nel corrispondente rene ipertrofico, invece, non è difficile trovare preparati nei quali in un solo campo microscopico possono essere vedute parecchie di tali forme di sviluppo.

Pei metodi di preparazione mi sono essenzialmente attenuto alle indicazioni di Flemming, e fra le varie sostanze coloranti da lui indicate, la safranina mi diede i migliori risultati per le sezioni. Nei preparati per isolazione trovai molto utile anche la vesuvina in soluzione acida.

XV.

NEOFORMAZIONE
DELL'EPITELIO DEI CANALICOLI ORINIFERI
NELLA MALATTIA DI BRIGTH

(TAVOLA XLV)

(RENDICONTI R. ISTITUTO LOMBARDO, 1884) *

Che in alcune forme di nefrite possa aver luogo una proliferazione dell'epitelio dei canalicoli oriniferi, venne affermato già da parecchi patologi; è noto anzi come questa asserita neoformazione sia stata messa a contributo anche per spiegare il modo di formarsi dei cilindri orinosi. È però evidente che codesta asserzione finora non potè avere altro valore che quello di un'ipotesi, giacchè ai dati sui quali si appoggiava, come l'accumulo di epitelio in alcuni punti dei canalicoli, le cellule con due o più nuclei (1), la formazione dei così detti spazi proliferi entro i quali formerebbersi le nuove cellule epiteliari che dovrebbero prendere il posto di quelle che si staccano durante il processo infiammatorio (Lipsky) (2), non si poteva attribuire un valore dimostrativo.

Vediamo infatti che se la neoformazione venne messa in campo da alcuni patologi, dalla grande maggioranza o non si trova menzionata od è recisamente negata.

Basti ricordare l'autore al quale dobbiamo lo studio moderno più importante ed accurato sulla natura e genesi dei cilindri delle orine e sui loro rapporti colle lesioni dei reni, il Rovida (3). Questi dopo aver com-

---

* Pubblicato nell'*Archivio delle scienze mediche*, vol. VIII.

(1) CARL WEIGERT. Die Bright'sche Nierenkrankung vom patologisch-anatomischen Standpunkte (*Sammlung Klinischer Vorträge* di *R. Volkmann*, N. 162-163, 1879).

(2) LIPSKY. Entzündliche Veränderungen des Epithels der Harnkanälchen (*Med. Jahrb.*, 1872).

(3) C. L. ROVIDA. I cilindri dell'orina e i loro rapporti colle lesioni dei reni. (*Archivio per le Scienze Mediche*, Vol. I).

battuta l'opinione di coloro, che vorrebbero far derivare i cilindri da una trasformazione diretta delle cellule epiteliari, esplicitamente dichiara « di non aver potuto acquistare la convinzione che le cellule epiteliari renali si moltiplichino e possano riprodurre lo stato epiteliare laddove è venuto a mancare...; i cumuli di piccole cellule epiteliche, egli aggiunge, anzichè il risultato di scissione o moltiplicazione per spazi proligeri, sono più probabilmente ammassi di cellule intere o frammentate, staccatesi e trascinate dall'orina fino a che un ostacolo qualunque si oppone alla loro ulteriore discesa » (1).

Ma se finora la rigenerazione epiteliare nei canalicoli non venne dimostrata, ciò non vuol dire che il fatto non esista e che la dimostrazione non possa riescire con argomenti diversi da quelli, che nel passato si potevano accampare.

Ritenuta questa possibilità, confermata dai moderni studi generali relativi alla proliferazione delle cellule fisse dei tessuti e da quelli speciali sugli stessi epiteli renali fatti da me per spiegare il normale accrescimento (intra ed extra-uterino) e l'ipertrofia compensatoria dei reni (2), sembrandomi che il determinare se in qualche periodo del corso della nefrite esista uno sviluppo di epitelio fosse per la patologia argomento di notevole interesse, volli applicare a questa ricerca il nuovo e più sicuro criterio di giudizio, che noi ora possediamo, quello cioè delle metamorfosi della struttura nucleare caratterizzanti la scissione indiretta (cariocinesi).

Il risultato di questa ricerca fu in senso affermativo. L'opportunità di poterla intraprendere mi venne fornita da un ammalato, certo Boffi, che entrato nel comparto ospitaliero ch'io dirigo il 15 febbraio dello scorso anno, col quadro classico della nefrite parenchimatosa, ivi moriva dopo due settimane di degenza, un mese e mezzo circa dall'incominciamento del male.

Oltrechè dall'edema del tronco e degli arti, dall'ascite, dall'idrotorace bilaterale, ecc., la malattia del Boffi era stata clinicamente caratterizzata dalla grande diminuzione delle orine (200 a 300 cc. nelle 24 ore), dal-

---

(1) L. c., pag. 399.

(2) C. Golgi. Sulla ipertrofia compensatoria dei reni. (*Archivio per le Scienze Mediche,* Vol. VI). — V. queste « Opera omnia » pag. 951.

l'abbondante contenuto di albumina nelle medesime, dalla grande quantità di cellule epiteliari e di cilindri granulosi e jalini e di sangue esistente nel sedimento di esse. La malattia renale accennava ad un miglioramento, dimostrato dall'aumento della quantità giornaliera delle orine, dalla diminuzione dell'albumina e da una notevole diminuzione dell'anasarca, quando il regolare andamento della malattia venne bruscamente interrotto dal diffondersi di una pneumonite destra, esistente già prima, ma che mostrava segni di risoluzione. La morte avvenne colle manifestazioni di un edema polmonare soffocativo.

Dal reperto anatomo-patologico sopprimendo la descrizione delle alterazioni macro e microscopiche le quali nel loro insieme costituivano il quadro abbastanza comune di una nefrite diffusa a decorso subacuto, quadro complicato dalla polmonite, ciò che del resto è pure abbastanza comune, mi limiterò a riportare soltanto alcune delle mie note relative alle più spiccate alterazioni riscontrate col microscopio ne' pezzi sottoposti agli ordinari procedimenti:

..... Nella zona più superficiale della corteccia, immediatamente al di sotto della *tunica intima,* veggonsi numerose piccole ed irregolari aree ove il tessuto è infiltrato di leucociti; tale infiltrazione tende ad assumere forma di isolette più o meno circoscritte e qua e là disseminate con una certa regolarità. Nei tratti ove siffatta alterazione potrebbe dirsi iniziale, è facile riconoscere che l'infiltrazione di leucociti con grande prevalenza ha luogo in prossimità delle vene relativamente larghe che, come si sa, formansi al di sotto della tonaca intima o negli strati più superficiali della corteccia. In corrispondenza di alcune di tali isolette, i leucociti si infiltrano più o meno profondamente nel tessuto ghiandolare occupando il connettivo interstiziale e spesso invadendo anche il lume dei canalicoli, molti dei quali ne sono zeppi. In questa stessa zona superficiale trovansi pure con rari canalicoli occupati da globuli rossi stravasati, alcuni altri veggonsi ostruiti da cellule epiteliari distaccate. Tanto nella sostanza corticale quanto nella midollare, in generale l'epitelio dei canalicoli non presenta rilevabili alterazioni: le singole cellule offrono contorni retti, protoplasma non torbido, nucleo ben distinto; per altro in alcuni preparati riscontransi pure dei tratti nei quali l'epitelio di alcuni canalicoli si presenta in istato di più o meno avanzata degenerazione adiposa.

I risultati più notevoli li ottenni colle osservazioni fatte collo speciale

scopo di studiare il modo di comportarsi dell'epitelio dal punto di vista della questione accennata nel titolo di questa nota:

Nei pezzi sottoposti all'opportuno trattamento (acido cromico, alcool saffranina, ecc.) trovansi molto diffuse le figure caratterizzanti la scissione indiretta dei nuclei e perfettamente corrispondenti a quelle che descrissi nello studio sperimentale sull'ipertrofia compensatoria dei reni. Precisamente, anche nel rene dell'ammalato, come nei reni resi artificialmente ipertrofici colla nefrectonia unilaterale, ho potuto veder rappresentate, con poche modificazioni, pressochè tutte le figure cariocinetiche che nei rapporti fisiologici vennero descritte da Flemming e da molti altri osservatori, che di tale argomento si sono occupati.

Nella tavola corredante questa nota ho appunto fatto riprodurre le più spiccate fra le molte figure nucleari esistenti ne' miei preparati.

Chi voglia richiamare l'esposizione di Flemming, potrà facilmente ravvisare nelle stesse mie figure altrettante fasi, ascendenti o discendenti, delle metamorfosi cariocinetiche (gomitoli, corone, piastre equatoriali, stellule semplici e doppie, ecc.).

Per la designazione di queste figure nucleari credo superfluo aggiungere altri dettagli oltre quelli contenuti nella spiegazione della tavola (vedi figura 1ª dell'unita tavola): a questa per intero mi riferisco.

Gli epiteli nei quali in certo modo vedesi in atto il processo di proliferazione, sono più abbondanti nei canalicoli più superficiali della sostanza corticale, anzi in quelli immediatamente sottostanti alla capsula; ivi mi accadde di trovarne 4, 6, 8 in un solo campo microscopico (obb. 5, oculare III, Koristka).

Per altro se ne trovano in numero discreto anche nella parte più profonda della sostanza corticale medesima, nè mancano nei grossi canalicoli delle piramidi; — ne trovai pure, sebben in scarso numero, anche nell'epitelio delle capsule di origine de' canalicoli ed anche in cellule epiteliari immediatamente applicate ai glomeruli di Malpighi.

In generale sono distribuiti a gruppi, anzi di frequente se ne trovano 2-3, a diverso stadio, nella sezione trasversale di un solo canalicolo. Prevalgono nei canalicoli il cui lume appare libero, ma se ne trovano anche in canalicoli occupati da cilindri o da globuli rossi o da leucociti.

Col reperto qui descritto fornita la prova che nel corso della nefrite

può aver luogo un'attiva proliferazione dell'epitelio di canalicoli, al patologo si presenta subito il quesito se tale proliferazione sia espressione di un risveglio dell'attività formativa di quegli elementi, risveglio direttamente prodotto dallo stimolo infiammatorio, oppure di fatto secondario, rigenerazione verificantesi quale effetto di una disorganizzazione degli epiteli conseguente al processo regressivo (tumefazione torbida, o degenerazione albuminosa) di cui gli stessi epiteli renali sono estesamente invasi nella nefrite parenchimatosa.

In altre parole, trattasi di una *neoformazione primitiva*, quale essenziale e diretta manifestazione del processo infiammatorio, oppure trattasi invece di una *rigenerazione*, quale effetto di una distruzione inerente al processo infiammatorio medesimo?

Col solo appoggio della riferita osservazione sarebbe stato impossibile dare a codesti quesiti una soddisfacente risposta, giacchè i dettagli del reperto che parrebbero in grado di fornire qualche lume in proposito, ad esempio l'essere interessati nel processo di scissione anche gli epiteli dei canalicoli occupati da cilindri o da altro, evidentemente sono suscettibili di una doppia interpretazione.

Sotto questo riguardo più dimostrativo, s'intende in quanto venne in seguito della precedente osservazione, è stato invece un altro caso di nefrite parenchimatosa classica, verificatosi nello stesso mio comparto, nel qual caso la morte avvenne per uremia acutissima dopo soli 10 o 12 giorni dell' insorgenza del male.

Si trattava di un ragazzo di 15 anni, certo Babiloni Siro di Chignolo Po, collocato nella sala da me diretta il 19 p. p. dicembre, il quale precedentemente non aveva sofferto mali di sorta. L'attuale sua malattia era insorta con un brivido da soli due giorni. — Le più spiccate manifestazioni presentate da questo soggetto, furono: forte edema degli arti, del tronco e della faccia; — quasi assoluta soppressione delle orine (100-150 cc. nelle 24 ore) le quali col riscaldamento trasformavansi quasi per intero in un coagulo bianco sporco; — sedimento delle orine con mediocre quantità di cilindri jalini, abbondanti leucociti e globuli rossi; — temperatura da 38°,6 a 40°,2.

Dopo poche alternative di miglioramento e peggioramento, il 26 dicembre (6° giorno di degenza) l'ammalato veniva assalito da ripetuti ac-

cessi convulsivi di forma epilettica, prima parziali poi generali, e il 17, dopo un accesso più intenso, passava al coma ed alla morte.

Anche per questo caso, del reperto necroscopico riferisco solo alcune delle note relative all'esame microscopico dei due reni:

..... Cellule epiteliari dei canalicoli della corteccia, senza apprezzabile differenza tra quelli dei raggi midollari e quelli del labirinto, d'aspetto grossolanamente granuloso, tanto granuloso anzi, che senza la reazione ottenuta coll'acido acetico quasi potrebbesi ritenere già in preda ad avanzata degenerazione adiposa, la qual degenerazione invece è limitata a pochi gruppi cellulari di varî canalicoli e di alcuni glomeruli (epitelio dello stesso glomerulo e della capsula).

La degenerazione albuminosa dell'epitelio (tumefazione torbida), caratterizzata dall'accennato ingrossamento e dall'aspetto granuloso, si può dire generale a tutti i canalicoli della corteccia, ed abbastanza diffusa anche in quelli della sostanza midollare. Il lume dei canalicoli, per effetto della tumefazione dell'epitelio è molto diminuito rispetto al normale, anzi in molti quasi abolito. Vasi sanguigni in alcune zone dilatati e zeppi di sangue, in altre zone, verosimilmente per effetto della compressione esercitata dalle tumefatte cellule epiteliari, vuoti, anzi non visibili; in questa stessa zona i canalicoli appariscono strettamente avvicinati sì da risultarne una reciproca compressione. Invece quasi generalmente dilatate e turgide le vene della zona marginale, sottocapsulare, e quelle della zona di passaggio dalla sostanza midollare alla corticale.

In diversi punti della corteccia discretamente numerose le emorragie capillari; in tali punti i globuli occupano tanto i canalicoli (molti dei quali ne sono riempiti e distesi) quanto i ristretti spazi interstiziali.

Qua e là, senza apparente regola, in un certo numero di canalicoli l'epitelio vedesi disgregato e non di rado apparentemente trasformato in una massa granulosa, che ne occupa il lume. Tale alterazione appare assai più diffusa e distribuita con una certa regolarità nella striscia più superficiale della corteccia (striscia di larghezza presso a poco corrispondente al diametro trasversale di 2 o 3 canalicoli posti vicini) immediatamente sottostante alla tunica intima. Nella medesima striscia i canalicoli in generale sono schiacciati in guisa che, anche quelli tagliati trasversalmente si presentano di forma ovale allungata col massimo diametro parallelo alla superficie; ivi anche i glomeruli di Malpighi appariscono compressi in modo identico.

Rispetto alla limitata questione di cui mi occupo in questa nota, il caso qui riassunto già a priori mi parve potesse avere un valore speciale per ciò che esso mi porgeva l'opportunità di studiare la nefrite in una fase quasi opposta.

Mentre, nel primo caso, la morte avvenne, in conseguenza della nuova invasione della pneumonite, ad uno stadio inoltrato della malattia, precisamente quando potevasi ritenere avviato un processo riparatore, in questo secondo caso invece, il corso del male bruscamente troncato dalla morte per acuta uremia in 10ª o 12ª giornata, l'esame microscopico in certo modo arrivava a sorprendere in atto le alterazioni caratterizzanti il primo stadio della nefrite parenchimatosa.

Le previsioni circa i minuti reperti microscopici relativi alla neoformazione epiteliare e le corrispondenti interpretazioni, da un punto di vista generale si presenterebbero come segue:

Se la neoformazione epiteliare, che ha luogo nella malattia di Bright, è fatto primitivo, espressione di attività formativa risveglìantesi per lo stimolo infiammatorio, sarebbe da aspettarsi che nel primo stadio di tale malattia il medesimo processo di neoformazione si trovi al massimo grado di sviluppo. Se invece detta neoformazione è fatto secondario od espressione di rigenerazione degli epitelî, che vanno perduti per degenerazione e disgregazione, nel primo stadio della nefrite sarebbe da supporsi la mancanza delle forme che caratterizzano la scissione indiretta dei nuclei.

Il reperto relativo al Babiloni, come del resto molti argomenti potevano far presupporre, corrispose a quest'ultima supposizione. Mentre, come si è veduto, esistevano diffusissime, anzi potevansi dire generali in ambedue i reni, le alterazioni caratterizzanti la nefrite parenchimatosa, in nessuna fra le moltissime preparazioni all'uopo eseguite ho potuto verificare la presenza di figure cariocinetiche. Questo secondo caso adunque, completa il primo; esso cioè fornisce argomento favorevole alla supposizione che la neoformazione epiteliare da me verificata si debba considerare espressione di processo riparatore, e precisamente di rigenerazione degli elementi epiteliari che, come si è rilevato dalla descrizione microscopica di questo medesimo caso, su larga scala si struggono nel primo stadio della nefrite parenchimatosa.

Che il suddescritto reperto poi non sia fatto eccezionale, ma corri-

sponda ad una legge generale, mi venne dimostrato da altri tre casi di nefrite parenchimatosa, con esito di morte a periodo piuttosto avanzato della malattia, che ho potuto studiare dallo stesso punto di vista, nei quali casi ho verificato, sebbene in proporzione di gran lunga minore, le figure cariocinetiche nell'epitelio dei canalicoli. Per altro, i relativi dati clinici furono troppo scarsi, perchè possono dare appoggio a qualche conclusione o legge speciale circa il significato del reperto.

Menzionerò per ultimo d'aver verificato forme cariocinetiche anche nell'epitelio dei canalicoli renali di altro mio ammalato morto per uremia causata da una nefrite interstiziale cronica con atrofia avanzatissima del tessuto ghiandolare.

I pochi esempi di scissione indiretta in questo rene li trovai nei rari punti nei quali esisteva ancora traccia di canalicoli conservati. È ovvio il supporre che in questo caso la neoformazione epiteliare fosse espressione dell'accrescimento dei canalicoli funzionanti, accrescimento prodotto dall'esagerato lavoro a cui erano costretti per la progressiva distruzione di estese provincie del tessuto ghiandolare; si tratterebbe quindi di una ipertrofia compensatoria effettuantesi nei rari canalicoli rimasti funzionalmente attivi.

Quest'ultimo mio reperto dà valore alle osservazioni di Köster [1] il quale, fondandosi sul semplice fatto che nell'atrofia granulare dei reni, insieme ai canalicoli con lume molto dilatato ed epitelio appiattito per stasi del secreto renale da ostacolo al deflusso, se ne riscontrano alcuni con epitelio a lume di poco dilatato e con epitelio ingrossato e striato come normalmente, ha creduto di poter ammettere che siffatti canalicoli non siano già dilatati per stasi passiva, bensì siano diventati ipertrofici per processo di accrescimento (ipertrofia compensatoria).

Lo stesso dicasi rispetto alle osservazioni di Ribbert [2]. Anche questi in un neonato morto sifilitico con reni affetti da atrofia a tratti disseminati (da nefrite interstiziale), nei tratti di rene con tessuto ghiandolare con-

---

[1] Köster. Ueber compensatorische Hypertrophien in atrofischen Nieren. (*Sitzungsberichten der niederrh. Gesellschaft für Natür-und Heilkunde.* Juni, 1881).

[2] Ribbert. Compensatorische Hypertrophie der Harnkanälschen bei Nefritis interstitialis. (*Sitzungsber. d. niederrh. Gesellsch. f. Natür-und Heilkunde.* Juni, 1881).

servato avendo trovato canalicoli dei quali, in mezzo a cellule epiteliari di volume normale ne esistevano alcune enormemente ingrossate e molto sporgenti entra il lume canalicolare, in ciò ravvisava senz'altro l'espressione di un'ipertrofia compensatoria.

Evidentemente le osservazioni di Köster e Ribbert, per ciò che riguarda l'ipertrofia compensatoria, non contengono che i dati di probabilità, giacchè, sebbene l'ingrossamento di solito accompagni il processo di scissione indiretta degli elementi, certo per sè non vale a prova della reale esistenza dell'*ipertrofia vera,* e molto meno della moltiplicazione degli elementi.

Le osservazioni, che espongo in questa nota, forniscono la prova di quanto prima non potevasi ritenere che supposizione.

Tavola XLV.

Fig. 1.ª — Alcune fra le varie modificazioni della struttura del nucleo delle cellule epiteliari dei canalicoli oriniferi dell'uomo corrispondenti alle successive fasi della scissione indiretta. (Acido cromico — alcool — saffranina — alcool — olio di garofani — balsamo).

a) Cellula epiteliale di un canalicolo della sostanza corticale, il cui nucleo si differenzia dai normali solo perchè in esso lo stroma filamentoso è alquanto più pronunciato e si colora più intensamente colla saffranina. — Questa cellula presenta altra nota caratterizzante il risveglio dell'attività formativa, ed è la comparsa di un alone di sostanza omogenea attorno al nucleo, alone che spicca in confronto dal resto della sostanza cellulare che apparisce distintamente granulosa. — Forma diffusissima.

b) Cellula id. id. con nucleo e struttura gomitolare. — Gomitolo a fili tenuissimi e molto avvicinati. — Contorno del corpo nucleare ancora ben spiccato e con apparenza di membrana. — Alone perinucleare alquanto più pronunciato che nella cellula precedente.

c) Id., id., id. Fase di poco più inoltrata. Fili del gomitolo nucleare più grossi, più divaricati e divisi da più abbondante sostanza interstiziale. — I confini del corpo nucleare rispetto alla sostanza cellulare sono indistinti.

d, e, f) Fasi ancora un po' più inoltrate in confronto della precedente. — Confini del corpo nucleare rispetto alla sostanza delle cellule affatto scomparsi. — I fili vi sono segmentati ed i singoli segmenti tendono ad assumere forma d'irregolari anse con curva rivolta ora verso il centro ora verso la periferia.

g) Id. id. Irregolare figura allungata da riferirsi alla così detta *Equatorialplatte;* consta d'una serie di corti bastoncini o di anse radialmente emananti da un tratto centrale del corpo delle cellule.

h) Id. id. Forma di corona. — Consta d'una serie di bastoncini o di anse disposte in cerchio attorno ad uno spazio centrale.

i) Id. id. La figura nucleare è rappresentata da due piccole masse filamentose leggermente convesse e guardantisi colla concavità. Notasi una connessione tra i fili di una massa ed i corrispondenti della massa contrapposta; però la porzione intermedia o di passaggio dei fili, è tenuissima e rimane scolorata (fili acromatofili). Forme rarissime e di cui non vidi riscontro nei reni ipertrofizzati (forma anomala?).

j, l) Id. id. Corpo nucleare rappresentato da 2 stellule con raggi ricurvi e guardantisi colla concavità; nella *j* i fili colorati d'una stellula sono congiunti coi corrispondenti della stellula contrapposta per mezzo d'una finissima continuazione che rimane scolorata.

m) Scissione dei nuclei ed anche del corpo cellulare già avvenuta. I nuclei figli trovansi nello stadio gomitolare, fase di passaggio pel ritorno alla struttura reticolare o granuloso-reticolare e propria dei nuclei in riposo.

Fig. 2.ª — Frammento di sezione verticale (verso la superficie) di un rene dell'individuo morto con nefrite diffusa (Boffi). — Qua e là in mezzo alle cellule epiteliari cogli usuali caratteri, spiccano quelle nelle quali sono in atto le metamorfosi caratterizzanti la moltiplicazione indiretta.

Il lume di parecchi canalicoli è occupato da *cilindri* di cui una parte offre aspetto jalino; una parte aspetto granuloso.

g g) Due glomeruli; in ciascuno di essi vedesi una cellula epiteliare della capsula con avviato processo di scissione.

a) Canalicolo occupato da globuli sanguigni.

c c) Tunica intima.

v) Vena turgida di sangue.

l l) Infiltrazione di leucociti nel connettivo interstiziale e perivascolare. — In quest'area sono occupati da leucociti anche parecchi canalicoli oriniferi.

Fig. I.

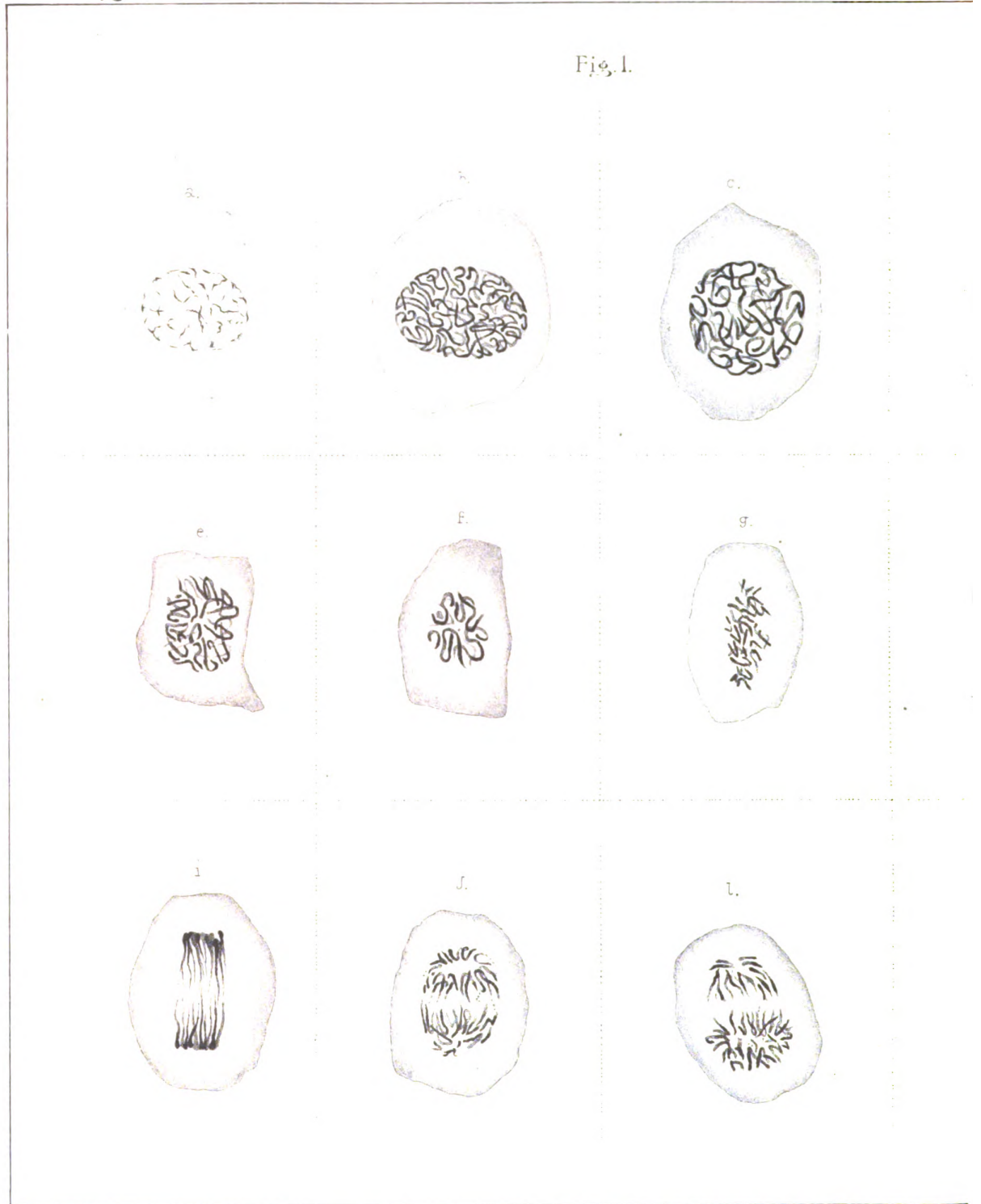
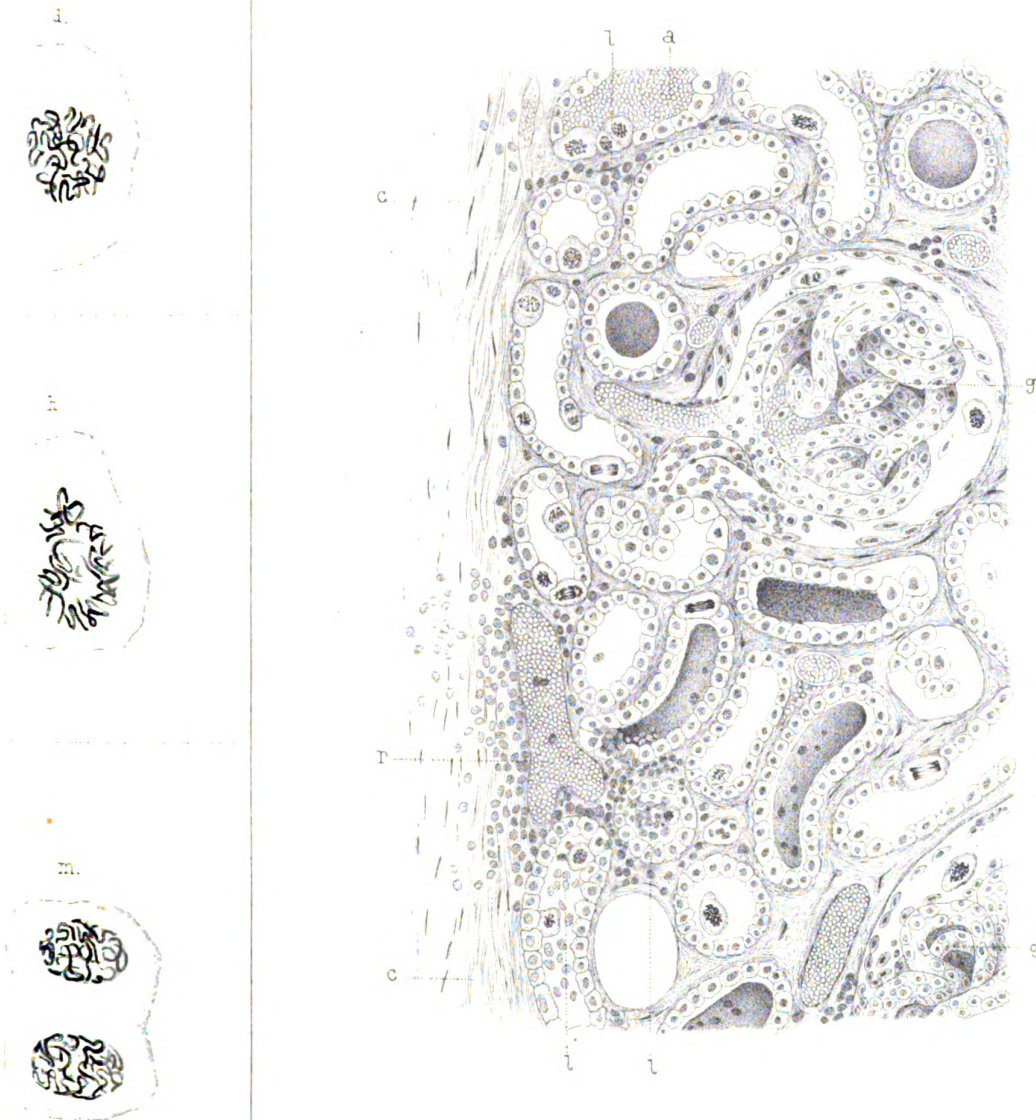
a. b. c.

e. f. g.

i j. l.

Romeo Fusari, dis.

Ulrico Ho

...li, Editore, Milano
Lit. Tacchinardi a Ferrari Pavia

XVI.

SULLA STORIA NATURALE
E SUL SIGNIFICATO CLINICO-PATOLOGICO
DELLE
COSIDETTE ANGUILLULE STERCORALI E INTESTINALI

(In collaborazione con A. Monti)

(TAVOLA XLVI)

(ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE, VOL. X, N. 3) *

Intorno a questi due nematodi tuttora si discutono varie questioni, non solo sul loro significato clinico, ma anche sul loro ciclo di sviluppo. Riguardo al primo punto si ignora quale sia la loro influenza sull'organismo e in quali precisi rapporti si trovino nell'intestino. Riguardo al secondo punto la controversia è ancora più complessa.

Il Grassi e il Leuckart, in base a varî fatti da loro osservati, supposero che l'*Anguillula intestinalis* (Bavay) e l'*Anguillula stercoralis* (Bavay) sieno due forme appartenenti al ciclo biologico di un'unica specie: e precisamente che le larve figlie di *A. intestinalis* fuori dell'organismo umano possano svilupparsi in *A. stercoralis,* e riproducendosi dare luogo a nuove larve, le quali possano svilupparsi ancora in *A. intestinalis,* se portate nell'intestino dell'uomo.

Il Perroncito combattè tale opinione, ritenendo che le due forme indicate fossero specie distinte. Tuttavia gli studi anteriori, quantunque abbiano potuto, perchè meno completi, permettere varie interpretazioni, concordano, come il Leuckart stesso ha fatto notare, con l'opinione di lui e del Grassi.

---

* Di queste osservazioni, pubblicate ora con ritardo, furono già esposti i risultati nella nota riassuntiva « Sopra una questione elmintologica » di C. Golgi e A. Monti inserita nei Rendiconti dell'Istituto Lombardo e nella *Gazzetta degli Ospitali,* marzo 1884, e R. Accademia delle Scienze di Torino, novembre 1885.

Infatti il Normand nel giugno 1876 ha trovato, esaminando le materie fecali di soldati reduci dalla Cocincina, affetti dalla così detta *diarrea endemica di Cocincina,* un nematode fino a quel tempo non ancora descritto, che il Bavay chiamò *Anguillula* (*Leptodera*) *stercoralis* (1). Dalle molte note pubblicate su l'argomento risulta chiaro che il nuovo verme — osservato da prima nelle feci e rinvenuto poi alle autopsie in tutto l'intestino — non era allo stadio sessuato, ma vi arrivava presto e nelle feci riproduceva poi larve analoghe a quelle, da cui era derivato. Il Bavay dice di averlo trovato più spesso nel periodo medio dello sviluppo, ma non asserisce mai di avere osservato l'anguillula stercorale *adulta* nell'intestino.

Poco dopo, nel duodeno e nel digiuno di morti per la stessa malattia, il Normand trovò, costantemente accompagnato dalla forma precedente, un altro nematode notevolmente diverso dal primo per l'aspetto più svelto e la maggiore lunghezza (2). Questo nuovo verme, benchè per i caratteri generici lontano dall'A. stercoralis, il Bavay descrisse (3) col nome provvisorio di *Anguillula* (*Leptodera*) *intestinalis.* Dalle descrizioni del Bavay appare ad evidenza che egli credeva i suoi due nematodi fossero specie affatto diverse e non aventi tra loro alcun rapporto.

Alla fine del 1878 B. Grassi, C. ed E. Parona, trovata l'anguillula intestinale nell'uomo, ne descrissero gli embrioni rabditiformi (sfuggiti al Normand e al Bavay, che probabilmente li scambiarono per larve di anguillula stercorale), che trovarono pure nelle feci di parecchi ammalati dell'ospitale di Pavia, e perciò stabilirono *diagnosi probabile* di anguillula intestinale (4).

Il Perroncito nel 1880 studiò l'anguillula stercorale (5), a cui tornò

(1) NORMAND. Sur la maladie dite de Cochinchine. Comp. rend., 31 juill. 1876. — BAVAY. Note sur l'Anguillule stercorale. Comp. rend., 9 oct. 1876. — NORMAND. Mémoire sur la diarrhée dite de Cochinchine. Paris, 1877.

(2) NORMAND. Comptes rendus, 7 août 1876.

(3) BAVAY. Note sur l'Ang. intestinale. Comp. rend., 5 février 1877.

(4) GRASSI, C. ed E. PARONA. Sovra l'Ang. intestinale (*Arch. p. le scienze med.*, vol. III, n. 10).

(5) PERRONCITO. Sullo sviluppo della così detta Ang. stercorale fuori dell'organismo umano (*Archivio p. le scienze med.*, Torino, 1880-1881). — PERRONCITO. L'anemia dei contadini, fornaciai, minatori. Tor., 1881.

ad attribuire — come avevano fatto il Normand e il Bavay — gli embrioni rabditiformi che si trovano nelle feci e ne costituì un genere a sè: *Pseudorhabditis stercoralis*. D'altra parte asserì l'anguillula intestinale produrre uova emesse dagli ammalati con le feci e non distinguibili dalle uova di anchilostoma se non per mezzo della coltivazione. E descrisse certe larve molto simili a quelle di anchilostoma che egli ottenne coltivando le uova, secondo lui, mescolate di anguillula e di anchilostoma. Ritenne egli adunque d'avere ben dimostrato la forma sessuata, le uova e le larve della così detta anguillula intestinale: e di essa, per tale sua opinione, stabiliva una specie a cui, per esprimerne l'analogia dimostrata dal Grassi (1) con gli strongilidi, dava il nome di *Strongilus papillosus* (2).

Ma il Grassi nel 1882 confermò i primi fatti da lui e dal Parona osservati (che cioè nel crasso e nelle feci non s'incontrano uova di anguillule, ma solo embrioni), e da varie sue osservazioni concluse così: « Io sarei portato a supporre che l'anguillula intestinale è dimorfobiotica come l'Ascaris nigrovenosa, e che l'anguillula stercorale rappresenta la forma libera dell'anguillula intestinale » (3).

Il Leuckart nel 1883, coltivati gli embrioni trovati nelle feci ed ottenuta l'anguillula stercorale, cercò di convalidare l'ipotesi del Grassi per molte considerazioni anatomiche, specialmente intorno alle due forme larvali, quella trovata nelle feci e quella derivata dall'anguillula stercorale: e opinando che le due anguillule sieno due forme avvicendantisi di una unica specie, propose per questa il nome Rhabdonema strongyloides (4). Il Grassi poco dopo sostenne che le larve attribuite dal Perroncito all'anguillula intestinale sono varietà di larve d'anchilostomi, inerenti all'ambiente od al sesso, e che le anguillule stercorali sono o forme libere di anguillula intestinale o nematodi liberi (5). In quanto al modo di sviluppo

---

(1) GRASSI. Su l'Ang. intestinale. Nota presentata all'Ist. Lomb., 6 marzo 1879.

(2) PERRONCITO. Osserv. elmintologiche sulla malattia sviluppatasi endemica negli operai del Gottardo. Accad. dei Lincei. Roma, 1880.

(3) GRASSI. Anchilostomi ed anguillule (*Gazzetta degli Ospitali*, 1882, n. 41).

(4) LEUCKART. Ueber die Lebensgeschichte der sog. A. stercoralis und deren Beziehungen zu der sog. Ang. intestinalis. K. Sächs gesell. der Wiss., 1883.

(5) GRASSI. Un'altra nota su le anguillule e su l'anchilostoma (*Giornale dell'Accad. di med.* Torino, febbraio 1883).

dell'anguillula intestinale, egli, nel vedere eliminate giovani anguillule da individui da lungo tempo degenti all'ospedale, fu condotto a credere che le larve, rimanendo nell'organismo, possano direttamente svilupparsi.

Da questo riassunto storico si comprende, come si è detto in principio, che le conclusioni degli osservatori sono diverse e discordanti, e che il circolo di sviluppo dei vermi in questione non è ancora determinato. Alcuni ritengono l'anguillula intestinale e l'anguillula stercorale due specie distinte, anzi molto diverse, essendo l'una uno strongilo, l'altra una rabdite. Altri invece sono indotti a credere che i nematodi in questione sieno due forme diverse in rapporto col genere di vita, ma appartenenti a un'unica specie dimorfobiotica.

Per altro nè il Normand nè il Bavay dissero mai d'aver trovato l'anguillula stercorale adulta nell'intestino, quantunque dimostrino di credere che vi sia. Il Perroncito non ha mai potuto verificare la presenza dell'anguillula stercorale nell'intestino. Ma gli scrittori che dopo trattarono delle anguillule ebbero quasi tutti la persuasione che l'anguillula stercorale appartenga veramente ai parassiti intestinali, forse per avere troppo largamente interpretato le parole di Normand-Bavay o del Perroncito.

Però la questione condotta a questo punto sarebbe stata risolta dai varî osservatori se avessero avuto modo di verificare la coincidenza del reperto nel contenuto intestinale con quello delle coltivazioni. Invece mentre per il Grassi ed il Parona le osservazioni sul contenuto intestinale rimasero senza il controllo di fortunate coltivazioni, per il Perroncito e per il Leuckart i risultati delle colture non ebbero le controprove che solo può fornire l'esame dell'intestino.

Alcuni casi di infezione anguillulare verificatisi nel comparto clinico annesso all'Istituto di patologia generale dell'Università di Pavia ne hanno permesso di colmare la lacuna che divide e lascia incompleti gli studi di Normand-Bavay, Grassi, Perroncito e Leuckart, e ne hanno fatto notare alcuni fatti per avventura notevoli intorno alla vita, allo sviluppo, alla sede, al valore patogenico dei nematodi in discorso.

I casi che meglio ne hanno permesso di ristudiare le accennate questioni sono i due, di cui diamo qui un brevissimo cenno.

1.° — Carcano Angelo d' anni 56, carrettiere, di Pavia, entrava nell' ospedale il 20 novembre 1883 per disturbi gastrici di antica data, anemia, debolezza generale, febbre dopo i pasti.

Nella sala egli ebbe diarrea alternata con stitichezza.

Si esaminarono le feci nel periodo della stitichezza: per ogni preparato si trovarono 3-4 larve di cui daremo in seguito la descrizione.

All'autopsia si aveva tumore splenico, avanzata infiltrazione adiposa del fegato, linfomi delle ghiandole sopraortiche, gastroenterite catarrale, avanzata atrofia delle pareti gastriche e specie della mucosa.

2.° — Tarlarini Pasquale, d'anni 19, contadino di Fossarmato, provincia di Pavia, entrava nell'ospedale il 15 dicembre 1883 per febbri intermittenti. Dopo pochi giorni di cura, quando già si doveva dimettere, venne assalito da pleuropneumonite. Durante il decorso di questa ebbe vari eccessi di alta febbre (infettiva).

Si avevano due o tre volte al giorno evacuazioni di feci chiare, diarroiche, fetidissime, nelle quali oltre a cellule epiteliali cilindriche e leucociti si trovavano straordinariamente numerose le larve già osservate nel caso primo.

Le osservazioni giornaliere dimostrarono la costante presenza delle larve, per altro con alcune oscillazioni quantitative senza dimostrabili leggi. Parve solo che nei giorni di diminuzione di diarrea, seguenti a quelli nei quali la diarrea era stata più intensa, si verificasse una certa diminuzione. Si cercò se fossero evacuati individui adulti, ma il risultato fu sempre negativo. Riguardo alle uova esse non si trovarono mai; solo in una delle ultime settimane della vita, in seguito a somministrazione del felce maschio, che sull'ammalato aveva agito come intenso drastico, si potè osservare nella materia appena evacuata un certo numero di uova già in avanzato sviluppo; anzi nell'osservazione microscopica si vedeva l'uscita delle larve dalle uova.

All' autopsia si aveva pneumonite fibrinosa interessante un polmone, in alcune isole coi caratteri della epatizzazione grigia, in altre isole già con metamorfosi caseosa.

Riguardo ai due casi che abbiamo riassuntivamente esposti crediamo che dal punto di vista del nostro studio debba essere specialmente notato quanto segue:

Per l'esame microscopico di molti preparati fatti con le feci appena emesse non ne venne dato di trovare uova di anchilostoma od uova di anguillula intestinale, le quali, secondo ciò che il Perroncito afferma e il Leuckart non nega, non potrebbe essere dalle prime distinte; invece si trovò una grande quantità di larve (1-2 per goccia nel 1° caso, 5-10 nel 2°), che per la grandezza, la forma e la struttura coincidevano con la descrizione e la figura data dal Perroncito delle larve di ang. stercolare. Di queste — come delle altre forme che furono oggetto del nostro studio — diremo solo succintamente, perchè già descritte e rappresentate.

Queste larve sono d'una lunghezza variabile tra 0.210 e 0.300^{mm},

d'una grossezza di circa 0.015, con testa tozza tondeggiante e coda puntuta. La bocca è aperta all'estremità cefalica: l'esofago è divisibile in tre parti, delle quali la prima è la più lunga, tubulare, stretta in avanti, allargantesi allo indietro, la seconda appare come uno strozzamento tra la precedente e la terza, la quale è globosa (bulbo), munita di un apparecchio dentale disposto ad Y. Il tubo dirigente, flessuoso nelle più corte larve, quasi rettilineo nelle più lunghe, appare rivestito di due serie di cellule a contorni poco distinti: l'ano sta lateralmente a 0,040 dalla coda. — Trovasi il rudimento genitale sul lato dell'ano equidistante da questo e dal bulbo esofageo, ha una grandezza notevole e forma caratteristica navicolare: per ciò non è possibile l'errore dello Stöhr (1) di confondere questi embrioni con quelli di anchilostoma, in cui il rudimento genitale è appena visibile come un punticino ovoidale.

Ma si osservò pure, come già il Leuckart, che queste larve avevano una esatta somiglianza con quelle che il Grassi e il Parona descrissero e rappresentarono trovate da essi nelle feci da prima, nell' intestino di poi, e riconosciute con certezza come derivanti da ang. intestinali.

Ne era lecito pertanto inclinare verso l' ipotesi del Grassi, che l' avvenuta morte dei due ammalati ne permise di verificare. In tutto l' intestino dall'ano sino al principio del duodeno si riconobbero abbondantissime le larve già trovate nelle feci, e mentre le più lunghe ed attente ricerche avevano fatto escludere la presenza di anguillule stercorali adulte, invece, specialmente nel muco raccolto sotto le valvole conniventi, si rinvennero numerose le ang. intestinali.

Perciò era necessario concludere che le larve viste nelle feci durante la vita si riferissero all'unica forma adulta trovata nell' intestino, cioè all'ang. intestinale.

L'aspetto di queste, la disposizione dei loro organi (fig. 1) si riconobbe esattamente conforme alla completa analisi anatomica (rimasta difettosa al Bavay per le cattive condizioni in cui trovò il verme) che dell'ang. intestinale dettero il Grassi e il Parona (2). Infatti molti esemplari

---

(1) LEUCKART, Op. cit.

(2) GRASSI C. ed E. PARONA, « Sovra l'ang. intest. (*Arch. p. le scienze med.*, Vol. III, N. 10).

misurano 2.25^{mm} di lunghezza, però altri già adulti contenenti uova hanno lunghezza minore e taluni appena 1.80^{mm}. La larghezza è di circa 0.030-0.040^{mm}. Il tegumento è finamente striato. La bocca si presenta come un'apertura imbutiforme munita di papille; l'esofago lunghissimo (di solito un quarto dell'animale), gradatamente più largo dall'avanti all'indietro; l'intestino più ampio in avanti a guisa di imbuto dietro l'esofago, stretto di poi, è visibile solo per un piccolo tratto, per quasi tutto il resto è nascosto dai lunghi organi sessuali, ricompare poi nuovamente poco prima dell'ano, il quale è molto vicino all' estremo caudale. I lunghi ovari si continuano in due uteri ovidotti. La vulva situata fra il terzo medio e il terzo posteriore del corpo è delimitata da due sporgenze che sembrano formate da ispessimenti della cuticula. In vicinanza della vulva abbiamo notato due rialzi cuticolari piò o meno lunghi (fig. 11), trasparentissimi: ma quando si vide che talune anguillule rimaste parecchi giorni nel raccolto liquido intestinale mostravano tutta la cuticola sollevata a guisa di esile e trasparente capsula, si dovette ritenere che il suindicato fatto fosse, come questo secondo, un'alterazione cadaverica.

Tutti gli individui osservati avevano aspetto femminile.

Per tutto quel tratto dell'intestino in cui si osservano ang. intestinali (e nello stomaco quando anche in esso si trovarono anguillule) si rinvennero le uova in stadî più o meno avanzati di sviluppo. La lunghezza loro è di 65-70 μ; la larghezza 30-39 μ. Hanno guscio sottile, e sono talora uniti in catene di 2-6 per un peduncolo o tubetto ialino (fig. 2.)

A questo punto, confermato il rapporto tra le larve esistenti nelle feci e le adulte trovate nello intestino, sapendo che dalla coltivazione di quelle larve il Perroncito e il Leuckart ottennero le ang. stercorali, ne era lecito di concludere che l'anguillula stercorale è la forma libera dell'anguillula intestinale. Ciò nondimeno abbiamo voluto suffragare la nostra conclusione colla controprova delle culture.

Anzitutto ci siamo curati di evitare il possibile inganno derivante dalla intromissione di nematodi liberi: si coltivarono le larve tolte direttamente dal tenue appena aperto; si posero in feci appena emesse e riconosciute, per accurato esame microscopico, prive di qualsiasi specie di verme.

Nella camera di coltivazione mantenuta a 20-22° C. le larve raggiun-

sero quelle forme di sviluppo che in parte avevano già descritto il Grassi e il Parona, attribuendole all'ang. intestinale, e che più completamente descrisse il Perroncito attribuendole all'ang. stercorale (fig. 3, 4, 5). Dopo tre giorni si osservarono le ang. stercorali. Diremo sommariamente che le femmine (fig. 6), come già Normand-Bavay, il Perroncito, il Leuckart hanno detto, sono lunghe 1-1.10^{mm}, grosse 0.050^{mm}; mentre i maschi sono lunghi 0.75, grossi 0.035^{mm}. L'esofago ha, come quello della larva, la tipica forma dell'esofago delle rabditi. L'intestino leggermente flessuoso è coperto da due organi ghiandolari di color giallo bruno, costituiti da cellule poco distinte: spesso è nascosto in parte dagli organi sessuali. L' ano sta alla base della coda ed appare sempre di fianco. Nel maschio il tubo digerente termina in una cloaca, a cui mette capo anche il testicolo: dall'orifizio cloacale si vedono di solito due spiculi sporgere ricurvi nel medesimo senso della coda. La vulva sta circa alla metà del corpo, ma un po' più vicina all'estremo boccale. Alla vulva mettono due uteri-ovidotti — situati l'uno nella metà anteriore, l'altro nella posteriore del corpo e pieni di uova a diverso grado di sviluppo — che si continuano indistintamente con gli ovari.

Le uova (fig. 7) hanno guscio sottilissimo; sono lunghe 48-50 μ, larghe 38-40 μ, notevolmente diverse quindi per la grandezza e la forma da quelle di ang. intestinale. In alcuni casi si videro gli embrioni liberati dal guscio entro la madre, in altri si potè assistere alla emissione delle uova ed all'uscita da questi dei nuovi embrioni. Queste larve figlie di ang. stercorale sono lunghe 0.200^{mm} ed hanno struttura simile a quella delle larve figlie di an. intestinale. Solo il rudimento genitale è piccolo e, come gli altri organi, poco distinto.

Dopo qualche tempo (circa ventiquattro ore) queste larve appaiono lunghe 0.465^{mm} ed incapsulate dentro una chiara guaina costituita dalla cuticola staccatasi. Il corpo è più snello, la coda bifida. L'apparecchio esofageo non ha più la tipica forma dell'esofago delle rabditi: è diventato un lungo tubo cilindrico privo di denti (fig. 8). Per questa sua struttura la larva, come ha notato il Leuckart, non può svilupparsi in forma rabditica: la costituzione dell'esofago accenna al lungo esofago dell'ang. intestinale.

Qualche volta ne parve che le larve figlie di ang. intestinale, in rapporto forse alle condizioni diverse di temperatura, di nutrizione od

altro, potessero direttamente trasformarsi da rabditiformi in filariformi senza dare la generazione libera. Questo fatto spiegherebbe come mai al Grassi e al Parona (i quali coltivando le larve rabditiche derivate dall'ang. intestinale ottennero già le larve filariformi) non venisse dato di osservare l'ang. stercorale.

I fatti osservati ne permettono di affermare senz'altro che *l'anguillula stercorale non è una specie distinta: essa è la forma libera di un' unica specie dimorfobiotica, di cui l'anguillula intestinale è la forma parassita* [1]. — L'anguillula stercorale dunque non è parassita dell'intestino umano, come si ritenne fino ad ora, ma interessa il medico, perchè probabilmente nella terra umida o nell'acqua fangosa delle nostre pianure moltiplica e diffonde i rampolli di un parassita dell'uomo. Nella previsione di questo fatto il Leuckart aveva proposto per la supposta unica specie il nome di *Rhabdonema strongyloides,* nome che indica l'aspetto delle due forme, l' analogia di esse con l'Ascaris nigrovenosa (Rhabdonema nigrovenosum) e l' affinità della forma parassita con gli strongilidi.

Tale affinità — rilevata primieramente dal Grassi — permette di considerare il Rhabdonema strongyloides come una forma di passaggio tra le rabditi della terra e gli strongilidi, importante perchè spiega la discendenza di questi da quelle per adattazione alla vita parassitica. tale parentela degli strongili era del resto già indicata dalla somiglianza delle forme embrionale e larvali: il Rhabdonema strongyloides per la dimorfobiosi ne dà la controprova, ma non offre in nessun modo alcuna prova della parentela dei nematodi cogli insetti, parentela che qualcuno volle fondare su un fenomeno di importanza tanto secondaria per la filogenia, quale è l'incapsulamento delle larve di anguillula stercorale.

Se dalle larve indubbiamente figlie di ang. intestinale si hanno negli opportuni mezzi di coltura le ang. stercorali, non è assurdo credere che queste si possano sviluppare nell' intestino durante le ore in cui il cadavere rimane in osservazione (Leuckart). Le nostre indagini non dànno

---

[1] A riconferma di queste conclusioni accenniamo che il Grassi ha verificato la dimorfobiosi anche nell' anguillula intestinale della pecora « Rhabdonema longum, » da lui recentemente scoperta. — Grassi, « Contribuzione allo studio della nostra fauna. » (*Atti dell' Acc. Gioenia.* Catania 1885).

fondamento alla ipotesi del Leuckart, la quale probabilmente non si verifica perchè le larve hanno bisogno di un ambiente ben aereato (come facilmente può essere verificato allorquando si fanno tentativi di coltura) e di una temperatura che in inverno il cadavere non ha; in estate poi per la rapida putrefazione rimangono uccise.

*

Abbiamo in seguito cercato la località, le condizioni, i rapporti nei quali vive il parassita dentro l'intestino umano.

Già il Normand aveva indicato come sede del parassita il duodeno in ispecie e poi il digiuno e in un caso anche lo stomaco: il Grassi (1) indicò con molti particolari la sede delle anguillule nel duodeno, nel digiuno, nella parte superiore dell'ileo, ed insegnò anche il modo di rintracciarle e di conservarle; ricordò poi parecchie volte che non si trovano mai uova nel crasso, ma solo embrioni. Noi abbiamo trovato anguillule ed embrioni nel duodeno e nel digiuno, embrioni nel dotto coledoco e nel pancreatico (come il Normand che li attribuiva all'ang. stercorale): le uova si trovarono solo dove erano le anguillule adulte, quindi non nel crasso, non nell'ileo ove abbondano i vivaci embrioni.

Il Normand poi aveva osservato che l'embrione appariva qualche volta cinto di cellule epiteliali, quindi pensò che non sarebbe impossibile che egli avesse per nido le ghiandole a tubo dell'intestino.

A noi l'esame di molte sezioni microscopiche del duodeno mostrò delle adulte o dei tronconi di adulte ben riconoscibli, con la parte del corpo corrispondente all'apertura genitale ripiegata ed introdotta nel lume delle ghiandole di Lieberkühn. Si osservarono inoltre a ridosso delle cellule epiteliali del fondo cieco di queste ghiandole moltissime uova isolate o a gruppi di 2-6, facilmente riconoscibili, identiche a quelle che si trovano nel corpo delle adulte e che si osservano isolate nella raschiatura della mucosa. Infine si videro sovente dentro le ghiandole stesse molte larve in posizioni diverse. Questo in ispecie sotto le valvole conniventi (fig. 9, 10). — Ne fu obbiettato che questa sede insolita del parassita e delle sue

(1) GRASSI. Sovra l'ang. intest. — Istit. Lomb., 6 marzo 1879.

uova fosse un fatto postmortale. Ciò appariva già poco probabile, perchè le osservazioni riferivansi a pezzi tolti dal cadavere otto ore dopo la morte. Ogni dubbio in proposito ne fu tolto per l'esame delle sezioni di duodeno preso da una donnola ancor viva ospitante numerosissime anguillule (il Grassi ha scoperto già da molto tempo le anguillule intestinali del porco, del coniglio e della donnola). I risultati di quell'esame hanno confermato le nostre osservazioni già fatte sull'intestino dell'uomo, e ne hanno convinto che le anguillule depongono le loro uova nelle ghiandole del Lieberkühn ad ospite vivente, e che ivi le uova si sviluppano come in un nido.

Quale è l'influenza dell'anguillula sull'organismo umano?

Il Normand, scoprendo i nematodi in questione, credette d'aver trovato la causa della diarrea endemica di Cocincina; e ritornò anche in seguito su queste vedute (1). B. Grassi, C. ed R. Parona (2) si espressero con molto riserbo, perchè in tutti i casi da loro osservati mancavano i gravi sintomi della diarrea di Cocincina: il Grassi (3) poi, riconosciuta la diffusione di questa specie nei paesi irrigui (30 volte su 250 autopsie), concluse col dichiararla un *innocente commensale.*

Dei due casi da noi osservati, noi con l'appoggio dei soli dati clinici, non ci crederemmo autorizzati ad ammettere un'influenza morbosa dell'anguillula, perchè la diarrea alternata con stitichezza e i disturbi gastrici del 1° soggetto, e la diarrea insistente verificata nel 2° potrebbero essere ampiamente spiegati dagli altri stati morbosi. Ma d'altra parte non crediamo di poter escludere una influenza morbosa del parassita per evidenti note di stato irritativo verificato nell'epitelio delle ghiandole occupate dal verme e di quelle circostanti. Si avea il distacco di tutto l'epitelio intestinale e l'alterazione o la caduta della parte superiore dell'epitelio delle ghiandole del Lieberkühn, la tumefazione dei follicoli solitari, la infiltrazione diffusa di leucociti tra la muscolaris mucosae e il fondo cieco delle ghiandole. Anche queste alterazioni veramente potrebbero essere ri-

---

(1) NORMAMD. Du role étiologique de l'Anguillule. (*Arch. de Méd.*, nov. 1878).
(2) Op. cit.
(3) GRASSI. Sovra l'Ang. intest. — Istit. Lomb., marzo 1879.

ferite ad uno stato morboso dell'intestino da altra causa; ne parve che più direttamente accennasse ad un'azione esercitata dal verme la distruzione dell'epitelio e i fatti di rigenerazione del medesimo manifestantesi per la scissione indiretta dei nuclei (cariocinesi), verificati in maggior abbondanza nelle ghiandole in cui il parassita aveva deposto le uova.

Esposti questi risultati, ne sembra non senza interesse per la pratica fermare in modo speciale l'attenzione sul modo di riconoscere la presenza del parassita nell'intestino. La diagnosi di infezione anguillulare deve fondarsi *sulla presenza delle larve nelle feci*. Le larve ivi si trovano talora scarse, talora in mucchi; di esse varia la proporzione di emissione da un giorno all'altro. Così osservò anche il Seyfert [1]. Le uova non possono essere prese in considerazione, in quanto che, come si è veduto, solo sotto l'influenza di un drastico si trovarono nelle feci.

Del resto queste uova, perchè aventi una caratteristica forma allungata, in rapporto alla differenza tra il diametro longitudinale e il trasverso (diametri delle uova di anchilostoma 55-60 × 35-40, diametri delle uova di anguillula intestinale 65-70 × 30-39, diametri delle uova di anguillula stercorale 48-50 × 38-40) e perchè *contenenti embrioni completi e mobili* non possono in alcun modo essere confuse con quelle di anchilostoma. Si sa che le uova di anchilostoma sono emesse in segmentazione con 2-8 cellule, e che non si schiudono se non dopo essere state 15-20 ore per lo meno a 25°-30° C.

Invece dalle uova di anguillula appena emesse con le feci — uova che hanno di notevole anche la sottigliezza del guscio ed il peduncolo che le unisce in piccoli gruppi o serie di 2-6 — si videro uscire subito gli embrioni (fig. 10).

Si vede quindi che la diagnosi può essere fatta sempre con sufficiente sicurezza.

Riguardo alla cura ci limitiamo a notare — concordemente ai risultati ottenuti già dal Seyfert — che tanto il felce maschio quanto il timolo, anche ad alte dosi ed insistenti, si dimostrarono contro questo parassita

[1] SEYFERT. Verhand. der med. phys. Gesell. — Wurzbourg, 1883.

del tutto inefficaci. La opportunità di fare altri tentativi di cura ci è mancata.

Avremmo voluto anche risolvere la questione del modo con cui il Rabdonema infetta l'organismo nostro e dello sviluppo delle larve filariformi in anguillule intestinali perfette, ma a questo punto i risultati delle nostre osservazioni non sono ancora abbastanza concludenti perchè meritino di essere qui riferiti.

TAVOLA XLVI.

Fig. 1.ª — Aspetto dell'anguillula intestinale disegnata otto ore dopo la morte dell'ospite. — Oc. 3, obb. 7, tubo chiuso, Hartnack.

Fig. 2.ª — Diversi modi di presentarsi delle uova di anguillula intestinale otto ore dopo la morte dell'ospite. — Oc. 3, obb. 8, id.

Fig. 3.ª — Larva rabditiforme presa dall'intestino dell'uomo. Id.

Fig. 4.ª e 5.ª — Larva rabditiforme presa dalle colture. Id.

Fig. 6.ª — Anguillula stercorale adulta femm. — Oc. 3, obb. 8, Id.

Fig. 7.ª — Uova di anguillula stercorale. — Oc. 3, obb. 8, Id.

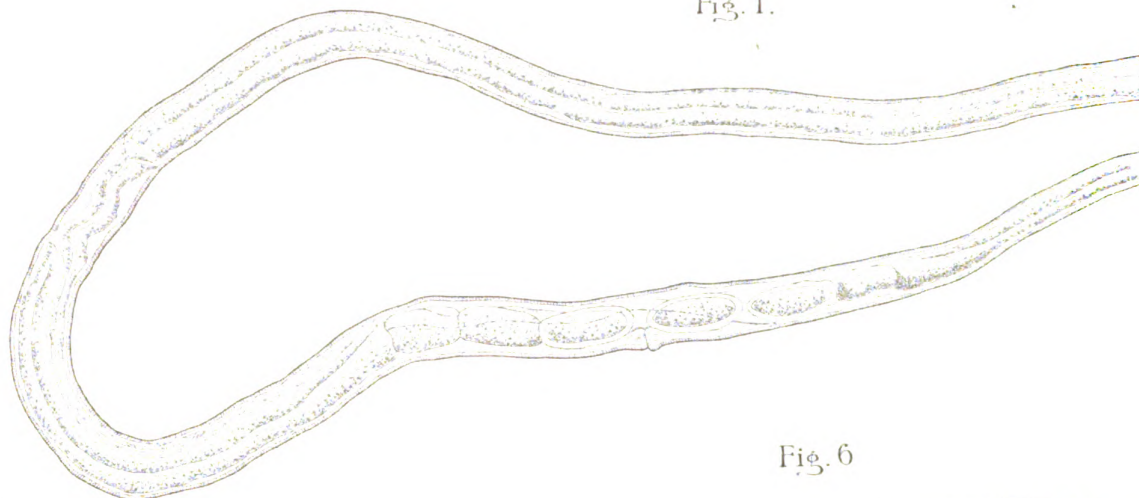
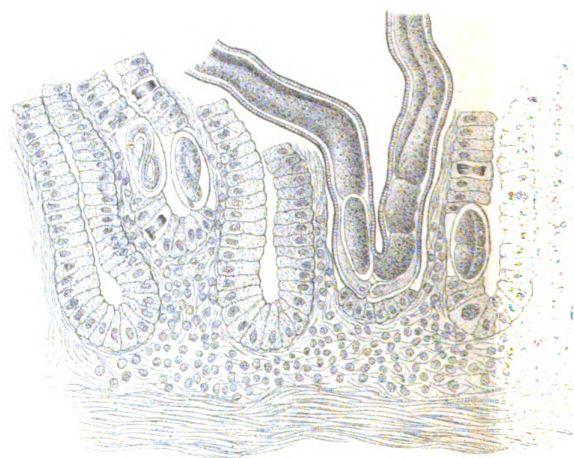
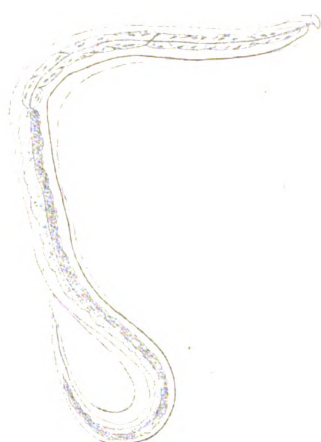
Fig. 8.ª — Larva filariforme derivata da una larva figlia di anguillula stercorale. — Oc. 3, obb. 8, Id.

Fig. 9.ª — Sezione della mucosa del duodeno dimostrante la sede del parassita, l'infiltrazione leucocitica tra la *muscularis mucosae* e l'epitelio delle ghiandole, e la cariocinesi di alcuni elementi di quest'ultimo. — Oc. 3, obb. 7, Id.

Fig. 10.ª — Larve ed uova nelle feci dopo un drastico. — Oc. 3, obb. 5, Id.

Fig. 11.ª — Frammenti di anguillula che presenta un distacco della cuticula in vicinanza dell'apertura sessuale (probabile effetto d'imbibizione cadaverica).

Ulrico Hoepli

Milano
Lit. Tacchinardi e Ferrari Pavia

XVII.

SULLA INFEZIONE MALARICA

(Tavola XLVII).

(Lettera ai Professori Marchiafava e Celli)

(Archivio per le scienze mediche, vol. x, 1886) *

Chiarissimi Colleghi,

Che la malaria nell'agro romano sia identica ed abbia identico modo di manifestarsi della malaria di qualsiasi paese, è cosa intorno alla quale non vi ha ragione di mettere dubbio; ad onta di ciò ritengo che a Loro, cui la scienza, per gli studi specialmente fatti nella provincia di Roma, deve la scoperta di fatti di straordinaria importanza, riuscirà cosa non sgradita che io comunichi i risultati delle poche osservazioni fatte a Pavia in questi primi due mesi dell'anno scolastico in corso. D'altra parte, con ciò mantengo la promessa fatta, mentre a Roma, nello scorso settembre, assistevo alle Loro ricerche.

Ecco senz'altro un breve riassunto delle mie osservazioni:

I casi d'infezione malarica nei quali ho fatto l'esame del sangue, comprendendone *tre* dell'anno scolastico passato, rapporto ai quali ho conservato note e preparazioni, sono in numero di *40* e si riferiscono a tutti i tipi di febbre intermittente, cioè febbri quotidiane, terzane, quartane ed irregolari. Però la grande maggioranza dei casi che per questi studi ebbi a disposizione fu di febbre quartana e delle combinazioni di quartana (quartana doppia, alcune quotidiane, parecchie irregolari) [1]. Anzi, rap-

---

* Comunicazione alla R. Accademia di medicina di Torino nella seduta del 5 novembre 1885, e alla Società medico-chirurgica di Pavia, 3 aprile 1886.

[1] Dirò in seguito per quali ragioni molti casi di quotidiana credo debbansi mettere nella categoria delle quartane, e ad essi in certo modo io attribuisca significato di quartana triplicata.

porto alla frequenza, durante questi mesi, la quartana in certo modo mi si è presentata come il tipo normale. Del resto, qui è fra le popolari conoscenze il fatto, che nei mesi autunnali le febbri assumono con grande prevalenza detto tipo (così detta febbre lunga).

Per un esatto apprezzamento del valore delle mie osservazioni credo utile notare che il totale dei casi devesi distinguere in due categorie: la prima comprendente quelli nei quali le mie indagini si sono limitate alla constatazione di un reperto caratteristico per la malaria; a questa categoria si riferiscono *18* dei miei casi; la seconda categoria comprende quei casi nei quali, con osservazioni accurate e molte volte ripetute, ho seguìto passo passo lo svolgersi delle modificazioni che nel detto reperto si verificano in relazione al decorso della febbre. I casi in tal modo studiati sommano alla cifra di *22*, ed il periodo durante il quale tenni gli ammalati in osservazione fu quello compreso nel ciclo di ritorno di due fino a cinque accessi di febbre, ciò che, considerando la quartana semplice, dà un periodo della durata da sei a quindici giorni.

Sul totale dei *40* casi, due soli mi diedero risultato negativo, ed anche questi soli due (che figurano nel numero di quelli nei quali l'esame era diretto alla sola constatazione dell'alterazione malarica del sangue), non mi credo in diritto di considerarli negativi in modo assoluto, giacchè, non appartenendo essi al mio comparto, non ho potuto continuare le osservazioni colla necessaria insistenza e regolarità.

In tutti gli altri *38* casi ho potuto constatare nel sangue l'esistenza di caratteristiche alterazioni malariche, e precisamente ho riscontrato:

Soltanto plasmodî entro i globuli rossi in *quattro casi;*

Plasmodî e corpi pigmentati nei globuli rossi in *otto casi;*

Soltanto corpi pigmentati nei globuli rossi in *ventisette casi;*

Plasmodî nei globuli rossi e corpi semilunari, ovali o globosi liberi in *un caso.*

E qui, per una precisa intelligenza del senso che attribuisco alle suesposte denominazioni, credo necessario notare avere io senz'altro adottata la non compromettente denominazione di plasmodî, da Loro adope-

rata [1], per designare i corpi bianchicci della grandezza di circa $^1|_5$ ad $^1|_3$ di globulo rosso e dotati di vivace movimento ameboide da Loro stessi scoperti entro i globuli rossi. Contraddistinguo invece col nome, da Loro pure usato, di corpi pigmentati [2], sebbene molto probabilmente non si tratti che di una modificazione delle forme precedenti, i corpicciuoli di varia grandezza, di solito fin dai primordi del loro sviluppo più grandi dei plasmodî propriamente detti, dotati qualche volta di un lieve movimento ameboide, altre volte invece di un semplice movimento ondulatorio dei contorni, corpicciuoli che pure si trovano entro i globuli rossi. Chiamo infine col nome di corpi semilunari, o globosi, od ovali, od a bastoncino [3] quei corpi pure pigmentati ed aventi la forma che è indicata dal nome, che, a differenza dei precedenti, si trovano liberi nel plasma sanguigno.

Dalle cifre suindicate appare subito una differenza rispetto ai risultati da Loro esposti nella memoria testè pubblicata [4] ed a quelli dei quali sono stato testimone. Infatti, mentre dalle medesime Loro osservazioni risulterebbe nei malarici una grande prevalenza dei casi, nei quali l'alterazione più caratteristica è data dalla presenza dei plasmodî nei globuli rossi, nelle osservazioni mie invece trovansi in grande prevalenza i casi nei quali l'alterazione più caratteristica è rappresentata dai corpi pigmentati.

La spiegazione di tale differenza si presenta ovvia: essa è certamente da ascriversi alla stagione avanzata, a cui corrispondono le mie osservazioni, nella quale stagione soglionsi presentare all'ospedale soltanto i casi di febbri ostinate e recidive; è da aggiungersi che le forme acute difficilmente arrivano a questo nosocomio anche perchè in queste campagne è ora diffusa la consuetudine che i fittabili distribuiscono ai contadini ammalati dosi di chinina. Del resto, che riguardo ai miei casi si trattasse in realtà di forme recidive ed ostinate, risulta dalla storia dei singoli ammalati; anzi, è a motivo della uniformità delle note concernenti

---

[1] Veggasi il *Plasmodium malariae,* di Marchiafava e Celli, nella Tavola n. VI del volume X dell'*Archivio per le scienze mediche* e nelle fig. 1 a 6 della Tav. XLVII.

[2] *Corps kistiques* n. 1, ou *sphériques,* di Laveran.

[3] *Corps kistiques* n. 2, ou *en croissant,* di Laveran.

[4] E. MARCHIAFAVA e A. CELLI. Nuove ricerche sulla infezione malarica (*Archivio per le scienze mediche,* vol. IX. fasc. III, pag. 311, 1885).

gli ammalati medesimi, che ritengo del tutto superfluo ricordare una per una le diverse osservazioni.

I plasmodî parvemi che in maggior numero si riscontrassero nel periodo di apiressia, precedente l'accesso, e che talvolta scomparissero immediatamente dopo per ricomparire più tardi; ma su ciò non mi fu dato precisare qual legge esista. Negli stessi plasmodî ho constatato il movimento ameboide, il quale anzi, in un'osservazione, continuava dopo quattro ore e mezzo dacchè il preparato era allestito, sebbene la temperatura dell'ambiente fosse dai 9° ai 10° C. Qualche volta ho pur constatato un movimento ameboide anche nei corpi pigmentati, ma in questi più di frequente verificavasi un semplice e leggero movimento ondulatorio dei contorni.

A proposito della distinzione fatta di plasmodî e di corpi pigmentati, non mi sembra fuor di luogo un'osservazione:

Che esista un rapporto molto stretto tra queste due categorie di corpicciuoli sviluppantisi entro i globuli rossi, è cosa che non può esser posta in dubbio; se, a provare tale parentela, non bastasse l'aspetto, la forma e la comune proprietà di eseguire movimenti ameboidi, lo proverebbe il fatto che i corpi pigmentati nell'inizio del loro sviluppo (8-12 ore dopo un accesso di quartana), si presentano col carattere di veri plasmodî: sono piccoli, spesso mancano di pigmento (che vanno rapidamente acquistando col progredire dello sviluppo), e non di rado sono pur dotati della proprietà di eseguire vivaci movimenti ameboidi. Tutto questo però non vale a provare un'assoluta identità. Se, come ora ho menzionato, nel principio del loro sviluppo, i corpi pigmentati, ci si presentano quali veri plasmodî, non può dirsi esista la regola inversa, che cioè i plasmodî propriamente detti si trasformino sempre in corpi pigmentati e offrano uguali fasi di sviluppo di questi ultimi. Ciò che di essi accade non è punto facile a scoprirsi; con certezza si può dire soltanto che hanno un contegno diverso di quei corpicciuoli più specialmente corrispondenti alla quartana, che trasformansi nei corpi pigmentati, e che, se presentano trasformazioni analoghe a quelle presentate da questi ultimi, ciò accade con leggi diverse. È anzi da notarsi che, quando i plasmodî trovansi associati ai corpi pigmentati, si presentano quasi come complicazione del reperto, complicazione, che non manca di esercitare un'influenza sul decorso del processo febbrile.

Circa le relazioni verosimilmente esistenti fra la quantità degli orga-

nismi rappresentanti l'infezione malarica e l'intensità della febbre, in generale, io ho trovato un rapporto diretto, vale a dire, quanto maggiore era la quantità dei detti organismi, tanto più forti erano gli accessi; per altro, relazione siffatta nei miei casi non fu senza eccezione: in alcuni, a reperto scarso corrisposero forti accessi, e qualche volta parve ben anco che a reperti piuttosto abbondanti corrispondessero accessi non molto intensi. È chiaro che entrano in giuoco altre condizioni, fra queste certo anche la diversa eccitabilità del sistema nervoso dei vari individui.

❦

Pur convinto che in un argomento di così capitale importanza hanno valore anche i risultati di semplice conferma, tuttavia non mi sarei deciso a scrivere Loro gli scarsi dati che ho qui esposto, se non avessi avuto desiderio di richiamare la Loro attenzione sopra un dettaglio appartenente alle dette osservazioni. Devo però subito soggiungere non trattarsi già di un reperto nuovo; esso corrisponde essenzialmente a quello al quale nella Loro recente Memoria si riferiscono le fig. 27-31 e la descrizione alle pagine 11-12, cioè agli *aggruppamenti di corpuscoli.....* ed ai *corpi rotondeggianti pigmentati,* nei quali si accenna un inizio di scissione. La particolarità cui alludo, piuttosto si riferisce al ciclo di sviluppo dei corpi pigmentati viventi entro i globuli rossi e specialmente caratterizzanti le infezioni malariche avanzate; ciclo di sviluppo che nelle febbri quartane io vidi corrispondere col periodo di ritorno degli accessi febbrili.

Nella febbre quartana i corpi pigmentati raggiungono il completo loro sviluppo (maturazione) entro il periodo che decorre fra due accessi; la maturazione e l'incominciante o avviata segmentazione dei corpi medesimi di poco precede la comparsa di un nuovo accesso, sicchè, come dalla presenza delle forme mature e di segmentazione si può pronosticare la vicina insorgenza di un accesso febbrile, così, tenendo conto delle diverse altre fasi di sviluppo, è possibile pronosticare l'eventuale insorgenza dell'accesso fra uno oppure fra due giorni.

Quali documenti in appoggio di queste abbastanza gravi mie asserzioni potrebbero valere tutte le 22 osservazioni, che ho raggruppato nella seconda categoria dei casi, ma, riportandole tutte, cadrei in superflue ri-

petizioni; mi limiterò quindi a riferirne dettagliatamente alcune, quelle che, mentre riassumono la legge, comprendono le sfumature e le apparenti eccezioni della legge medesima.

OSSERV. I.ª — È un caso di febbre quartana tipica pura, ed è appunto per questo che, riguardo alla legge fondamentale accennata, si presenta fra i più dimostrativi; ciò tanto più, in quanto che, da precedenti osservazioni già posto in avviso della coincidenza di certi reperti coi diversi periodi del decorso della febbre, con insistenti esami del sangue ho seguìto il corso della malattia per tutto il periodo compreso nel ritorno di quattro accessi febbrili ripetentisi con regolarità matematica, ad ora fissa di ogni quarta giornata. — Premetto che, nella esposizione del diario, la frase *forme di scissione*, che per brevità adopero, vale ad indicare tutte le gradazioni di forma caratterizzanti l'ultima fase di sviluppo dei corpi pigmentati.

N. N., contadina di Trivolzio, entrava il 30 p. p. ottobre nel comparto ostetrico-ginecologico diretto dal Prof. Cuzzi, essendo gravida al 9° mese e da tre mesi travagliata da febbre intermittente a tipo irregolare nella prima settimana, quartanario successivamente. Non ha fatto nessuna cura. Presenta aspetto cachettico; edema alle coscie, alle mani ed alla faccia. Ebbe l'ultimo accesso il giorno del suo ingresso nell'ospedale (30 ottobre), ed ora (11 $^1/_2$ antim. del 2 novembre) dovrebbe essere imminente la comparsa di un secondo accesso.

Esame del sangue. — Scarsi globuli rossi contenenti corpi pigmentati grandi (in essi la sostanza globulare non è rappresentata che da un sottile orlo); buon numero di corpi pigmentati, con pigmento irregolarmente disseminato, che soltanto per la forma ricordano i globuli rossi; numerose forme con accennata scissione (Vedi fig. 22-28), alcune con scissione già compiuta.

L'accesso compare mentre si sta compiendo l'esame, cioè, come al solito, alle ore 12 m. precise.

3 novembre (1° giorno di apiressia). — I globuli con forme pigmentate grandi sono scomparsi, scomparsi del pari i corpi pigmentati liberi e le forme di scissione. Si riscontra invece una discreta quantità di globuli rossi contenenti corpi pigmentati piccoli e prevalentemente colla forma tondeggiante, che i corpi pigmentati piccoli sogliono appunto presentare; alcuni globuli rossi con corpicciuoli i quali, per la grandezza, per l'aspetto e per la mancanza di pigmento corrispondono ai plasmodî.

4 novembre (2° giorno di apiressia). — Reperto uguale a quello di ieri, colla differenza che prevalgono i corpi pigmentati grandi a contorno irregolare, e che hanno invaso in media circa i $^3/_4$ od i $^4/_5$ del globulo rosso. Non si riesce a scoprire forme corrispondenti ai plasmodî.

5 novembre (giorno dell'accesso). — Esame fatto *tre ore* prima dell'insorgenza dell'accesso: buon numero di globuli rossi con corpi pigmentati molto grandi (sostanza globulare rappresentata da un sottilissimo orlo), numerosi corpi pigmentati liberi (corpi bianchicci con pigmento sparso senza traccia di contorno globulare); numerose forme nelle quali si scorge iniziato il processo di scissione. — *Un'ora prima dell'accesso:* più numerosi i corpi pigmentati liberi (senza traccia di sostanza globulare), aumentati pure

i corpi con accenno alla scissione; forme con scissione già ben pronunciata abbastanza numerose (veggasi la corrispondenza col reperto del giorno 2). — *3 ore dopo la scomparsa dell'accesso:* le forme di scissione persistono, ma sono diventate di gran lunga più scarse. — *5 ore dopo l'insorgenza dell'accesso:* nè delle suddette forme di scissione, nè di altre riferentisi ai corpi pigmentati, non è più dato di scoprire traccia.

6 e 7 novembre (giorni di apiressia). — Come nei giorni 3 e 4, cioè nel 6, prevalenza di forme pigmentate piccole e regolari, nel 7 prevalenza di quelle grandi ed irregolari; assenza di forme e di scissione.

8 novembre (giorno dell'accesso). — Una serie di esami fatti dalle 9 alle 12 (quest'ultima è l'ora dell'accesso) fornisce un reperto come nei dì 2 e 5; notevole sopratutto l'aspettata ricomparsa delle forme di scissione, delle quali si assiste al graduale aumento coll'approssimarsi della febbre. — In coincidenza col brivido impressiona la comparsa di forme con segmentazione già compiuta.

9 novembre. — Non venne fatto l'esame.

10 novembre (mattina). — Ancora molti globuli rossi con corpi pigmentati piuttosto grandi. — Viene somministrato all'ammalata una forte dose di chinino (gr. 1 $^1/_2$). — Nelle ore pomeridiane, 3 o 4 ore dopo detta somministrazione, vien constatata la persistenza di corpi pigmentati, però il loro numero direbbesi diminuito.

11 novembre (*ore* 10 *ant.*). — Nel sangue si scopre ancora una discreta quantità di globuli rossi con corpi pigmentati grandi; buon numero di corpi pigmentati liberi con pigmento disseminato; alcune forme con pigmento concentrato nel mezzo e con iniziato processo di scissione. — In base a questo reperto, ad onta della somministrazione del chinino, giudicasi molto probabile il ritorno della febbre. — All'ora solita questa è mancata. Frattanto nel sangue si constata la progrediente maturazione dei corpi pigmentati; il loro sviluppo direbbesi soltanto rallentato. — Alle ore 5 $^1/_2$ pom. l'ammalata è presa da un nuovo accesso febbrile, meno intenso però che negli altri giorni.

Il reperto caratteristico di questo caso è rappresentato dall'esistenza nel sangue di una notevole quantità di globuli rossi con corpi pigmentati; questi, mentre nel primo giorno dell'apiressia sono in generale piccoli, nel secondo sono notevolmente ingranditi, tanto da aver invaso i $^3|_4$ od i $^4|_5$ del globulo relativo. Nel giorno dell'accesso, dalle prime ore della giornata fino alla prima comparsa del brivido (12 merid.), si potè assistere ad una graduale trasformazione dei corpi pigmentati, caratterizzata da ciò che, scomparsa la sostanza globulare, in essi il pigmento va man mano riducendosi verso il centro, al quale fatto si accompagna un accenno di divisione della loro sostanza propria. — Poco prima, ed in coincidenza col brivido, ed anche nelle prime ore dell'accesso, costante è stata la presenza delle forme di scissione, di cui assolutamente non si è mai trovato traccia nei giorni della apiressia.

OSSERV. 2.ª — Caso tipico di *febbre quartana doppia*. — Nella visita pomeridiana del 25 novembre, nel comparto che io dirigo, trovo certo Ometti Luigi, d'anni 21, di Lomello, il quale con molta precisione riferisce che da oltre 2 mesi è affetto di febbre intermittente, che invariabilmente ricorre per 2 giorni di seguito, ad ora fissa, con accesso leggero il primo giorno, molto forte il secondo. Stando all'andamento precedente, essendosi verificato ieri (24 novembre) l'accesso forte, oggi vi sarà apiressia, domani, 26, accesso debole, il 27 accesso forte forte. — L'ora solita del brivido è dalle 3 $^1/_2$ alle 4 pom.

Esame del sangue (giorno 25, ore 3 pom.). — Rari globuli rossi con corpo pigmentato di notevole grandezza; abbondanti con corpi pigmentati piccoli; in alcuni di questi si constata un distinto movimento ameboide.

26 novembre, mattina. — Eguale reperto, colla differenza che i corpi pigmentati di ambedue le categorie sono in generale più grandi. — Ore 3 $^1/_2$ pom., poco prima dell'insorgenza del piccolo accesso: insieme ai globuli con corpo pigmentato grande, trovo varie forme di scissione.

27 novembre (giorno dell'accesso forte). — Durante la giornata eseguisco una serie di esami e trovo: nelle prime ore del mattino abbondanti globuli contenenti corpi così grandi, per cui la sostanza globulare è ridotta ad un sottile anello, poi man mano coll'avvicinarsi dell'ora dell'accesso, trovo progrediente diminuzione delle forme accennate e corrispondente aumento delle forme di scissione. Poco prima, ed in corrispondenza del brivido, compaiono talune forme con segmentazione già compiuta. Insieme a queste, rari globuli rossi con córpi pigmentati piccoli.

Quest'ammalato venne tenuto in osservazione per altri 6 giorni (4 accessi), praticandosi tutti i giorni parecchi esami del suo sangue. Il reperto, rispettivamente nei due giorni di apiressia e nei quattro con febbre, è stato così identico a quello delle corrispondenti giornate precedenti di apiressia e di febbre, che trovo del tutto superfluo, riportarlo. — Somministrato il solfato di chinina nel dì dell'apiressia; il giorno seguente l'esame diede risultato negativo e la febbre non è più ricomparsa.

Intorno a questo caso di quartana doppia, netta, nel quale i due successivi accessi avevano diversa intensità, mi fermo soltanto a far rilevare come ai medesimi due accessi corrispondessero due diverse serie o generazioni di corpi pigmentati, l'una più, l'altra meno abbondante, e raggiungenti il completo sviluppo con un giorno di distanza; alla maturazione di una serie, la più scarsa, corrispondeva l'accesso leggero; alla maturazione della seconda serie, la più numerosa, l'accesso forte.

OSSERV. 3.ª — Caso di febbre quartana irregolare (accenni alla quotidiana in principio, quartana doppia in seguito, quartana semplice in fine).

Spalla Maria, contadina, di anni 43, di Mede, collocata nel comparto ospitaliero annesso all'istituto di Patologia Generale il 18 del p. p. novembre. È travagliata da oltre 1 mese e mezzo da febbre intermittente, la quale, a dir dell'ammalata, fin da prin-

cipio ebbe tipo di quartana. — Presenta i segni di grave anemia ed a milza che sporge dall'arco costale per oltre quattro dita traverse.

19 novembre, ore 11 $^1/_2$ ant. — Trovo l'ammalata in preda al brivido che ha incominciato da circa 20 minuti.

Esame del sangue. — Reperto abbondante rappresentato da numerosi corpi con segmentazione iniziata (pigmento in via di riduzione verso il centro) o già compiuta; da rari corpi con pigmento disseminato e da alcuni globuli rossi con corpi pigmentati assai grandi (sostanza globulare ridotta ad un sottilissimo anello). — Rari globuli con corpi pigmentati piccoli ($^1/_4$ od $^1/_5$ del globulo) o di mediocre grandezza ($^1/_2$ o $^2/_3$ del globulo). — Lo stesso giorno, ore 2,20 pom., si riscontrano ancora forme di scissione, però in quantità di gran lunga minore che nell'esame precedente; nella massima parte delle medesime forme la divisione è molto spiccata e i singoli globetti risultanti dalla segmentazione si presentano spostati gli uni dagli altri; frequenti i gruppi di detti corpicciuoli irregolarmente disposti, oppure ancora ricordanti la disposizione a raggi attorno al nucleo pigmentale. — Persistono talune forme rappresentanti le fasi di sviluppo più o meno immediatamente precedenti. — Globuli rossi con corpi pigmentati piccoli e mediocri come nel primo esame.

Ore 4 $^1/_2$ pom. — Rispetto a forme di segmentazione il reperto è negativo; trovansi invece parecchi globuli bianchi contenenti piccole masse pigmentali.

20 novembre, ore 1 pom. — Ciò che, per così dire, costituisce la fisonomia del reperto è la presenza di numerosi globuli rossi con corpi pigmentati piccoli; per altro insieme a questi noto la presenza di alcuni globuli, i quali, per avanzato sviluppo del corpo pigmentato, non presentano più che un sottile anello di sostanza globulare. — Trovo infine nuovamente rarissime forme con pigmento ridotto od in via di riduzione verso il centro e con accennata segmentazione.

Da questi dati, ad onta delle informazioni dell'ammalata, sono tratto a giudicare probabile la comparsa, per oggi, di un accesso febbrile leggiero. — Preceduto da lieve brivido, l'accesso di fatto compare verso le 5 pom.

21 novembre, ore 1 $^1/_2$ pom. — Insieme a piuttosto abbondanti globuli rossi con corpi pigmentati grandi, trovo ancora rari esemplari di corpi prossimi allo stadio di segmentazione; pertanto, mentre giudico in preparazione l'accesso forte per domani, sono costretto a sospettare la comparsa di altro piccolo accesso anche per oggi; contrariamente a questa supposizione, un accesso vero non si è manifestato; anzi, l'ammalata recisamente assicura di non aver avuto febbre; per altro, verso le 3 pom., io verificava in essa una temperatura di 38°.

22 novembre (giorno di accesso deciso), ore 11 $^1/_4$ ant. — L'ammalata non ebbe ancora il brivido, sebbene all'ascella il termometro segni 38°,1.

Esame del sangue. — Assai abbondanti i corpi con segmentazione più o meno accennata (pigmento già completamente ridotto verso il centro, oppure formante un ammasso inviante qualche raggio verso la periferia); durante l'esame si assiste alla diretta trasformazione di alcune fra le forme ora indicate in quella con segmentazione compiuta. — Rarissimi globuli rossi con corpi pigmentati grandi.

Alle ore 12 mer. insorge l'accesso precorso da brivido forte e continuato.

Altri 3 esami fatti ad 1 ora pom., alle 3 ed alle 4 $^1/_2$ dànno risultati essenzialmente identici ai corrispondenti del giorno 19.

23 novembre. — La nota caratteristica risultante dall'esame del sangue (11 ant.) è la presenza di una considerevole quantità di globuli rossi con corpi pigmentati piccoli; però un insistente esame di 3 preparati mi fa scoprire poche unità di corpi avviati alla segmentazione.

Secondo l'ammalata, questo giorno la febbre sarebbe assolutamente mancata; per altro, verso le 5 pom., constatavasi una temperatura ascellare di 38°,1.

24 novembre, ore 11. — Globuli rossi con corpi pigmentati grandi. — Il massimo di temperatura verificato nella giornata fu di 37°,5.

25 novembre (giorno di accesso), ore 11 ant. — Limito l'osservazione alla constatazione della ricomparsa di numerose forme pigmentate nell'ultima fase del loro sviluppo progressivo. — Alle 12 $^1/_2$ comparsa di spiccato accesso preceduto da brivido.

Quest'ammalata venne tenuta in osservazione per altri tre accessi (totale cinque) e sempre venne constatata la ricomparsa delle forme di segmentazione in precedenza od in coincidenza del brivido. Sopprimendo come superflua la riproduzione delle note giornaliere sull'ulteriore decorso, noterò soltanto che il reperto, pur diventando progressivamente più scarso, acquistò la regolarità caratteristica per la quartana netta: fu nettamente secondo questo tipo che si riprodussero i tre successivi accessi.

Anche in questo caso i rilievi fatti sul sangue durante il periodo di ritorno di ben 5 accessi, hanno essenzialmente corrisposto alla legge testè formulata, cioè, si è notato: 1.° graduale sviluppo dei corpi pigmentati, fino alla totale scomparsa della sostanza globulare, nel corso dei due giorni di apiressia fino a 6-10 ore di distanza dal nuovo accesso; 2.° successiva trasformazione dei corpi pigmentati, sostituitisi ai globuli rossi (dei quali forse non rimane che un trasparente involucro formato da un residuo dello stroma globulare senza emoglobina) in corpi nei quali il pigmento, prima disseminato, gradatamente si riduce verso il centro, mentre nella parte periferica va pronunciandosi un processo di segmentazione che si affettua poco prima od in coincidenza dell'insorgenza dell'accesso; 3.° scomparsa piuttosto rapida delle forme di segmentazione a febbre sviluppata, sì da non trovarsene più traccia verso la fine del periodo di defervescenza. Ma, più che nell'intendimento di fornire una riconferma della legge, questa osservazione l'ho riportata per mettere in evidenza certe irregolarità che si potrebbero interpretare quali contraddizioni; voglio dire la presenza di forme di segmentazione anche nei giorni di asserita apiressia. Se non che, come si può rilevare dal diario, se mancò una vera forma accessuale avvertita dalla paziente, non mancò un ben significante aumento di temperatura; tale aumento o fu abbastanza notevole, tale da costituire un deciso stato febbrile, per quanto leggiero, o lieve sì da raggiungere appena il

livello degli stati febbrili, e ciò in precisa corrispondenza colla quantità delle forme di segmentazione comparse all'esame nei primi giorni di apiressia. Codesto rapporto fu pure spiccato nei due giorni interposti fra il 2° ed il 3° accesso forte.

Nè in queste, nè in altre osservazioni, io ho constatata una vera contraddizione del reperto rispetto alla legge; per altro, l'osservazione medesima accenna alla possibilità, ovvia a supporsi, dell'eccezione; alla possibilità cioè che, massime nel periodo di estinzione di una generazione di corpi pigmentati, possa arrivare il momento in cui quegli organismi si trovino in quantità così scarsa da essere insufficienti a destare un accesso.

OSSERV. 4.ª — Riguarda una *febbre intermittente quotidiana.* — Anche questo caso, rapporto alla legge dedotta dalle osservazioni che sto esponendo, da un altro punto di vista dei casi precedenti è fra i più dimostrativi.

Commissoli Emilia, di anni 13, contadina, di Fossarmato. — Offre assai pronunciati i segni dell'infezione malarica cronica (anemia profonda, colore pallido-terreo della cute, tumore splenico, ecc.), e riferisce di essere travagliata da attacchi di febbre intermittente da ben 4 mesi $^1/_2$. Gli accessi, ricorrenti sul principio con tipo di terzana, dopo alcuni giorni di tregua dovuti alla somministrazione del chinino, sarebbero ritornati con tipo di quartana.

Entrata nel mio comparto mentre era in preda ad un accesso febbrile, la sera del 30 novembre: la mattina del 1° dicembre la trovo apiretica, e ad 1 ora pom. di questo giorno faccio il primo esame micoscopico del suo sangue.

Reperto. — Le specifiche manifestazioni della malaria sono fra le più pronunciate. Di fronte alla molteplicità di forme che si presentano, trovo sulle prime assai difficile la loro classificazione; però man mano che proseguo nell'osservazione, mi si fa sempre più palese che le forme medesime si raggruppano nelle seguenti categorie:

a) *Corpi pigmentati maturi o prossimi alla maturazione.* — Comprendo in questa categoria forme in apparenza fra loro molto diverse, cioè: 1.° Corpi pigmentati che ancora possono dirsi contenuti nei globuli rossi, nei quali però la sostanza globulare è ridotta ad una traccia, che a stento si scopre in un punto del loro contorno (Fig. 20) o ad un sottile anello (Fig. 19); 2.° Corpi pigmentati liberi, quelli cioè nei quali, per una graduale sostituzione della sostanza loro propria alla sostanza globulare, di quest'ultima non vi ha più traccia; essi si presentano quindi quali corpi tondeggianti bianchicci con pigmento irregolarmente disseminato (Fig. 21); 3.° Corpi con pigmento in via di riduzione o già ridotto verso il centro e con qualche accenno di suddivisione della sostanza bianca periferica (Fig. 22-26).

b) Globuli rossi contenenti corpi pigmentati piuttosto grandi, occupanti cioè circa $^1/_2$ o $^3/_4$ della sostanza globulare (Fig. 13-18).

c) Globuli rossi contenenti corpi pigmentati piccoli, occupanti cioè da $^1/_6$ ad $^1/_8$ della sostanza globulare (Fig. 7-12).

Riguardo ai rapporti quantitativi di queste tre categorie di corpi rappresentanti l'infezione malarica, trovo che sono molto scarsi i primi, discretamente numerosi i secondi, più abbondanti ancora i terzi.

In base a questo reperto esprimo il seguente giudizio:

Sono in vista tre accessi di febbre i quali probabilmente si verificheranno con un giorno d'intervallo l'uno dall'altro (febbre quotidiana): uno di essi dovrebbe essere quasi imminente; quanto all'intensità dei singoli accessi, opino debba riuscire il più leggero dei tre quello d'oggi, il più forte invece quello che dovrebbe presentarsi fra due giorni.

Tre quarti d'ora circa dopo questo primo esame ne faccio un secondo; il reperto è essenzialmente eguale, solo che, insieme alle accennate forme, ne trovo alcune poche con segmentazione bene avviata, rarissime con segmentazione già compiuta. Questa modificazione mi fa supporre imminente l'accesso; infatti il brivido incomincia dopo pochi momenti, mentre ancora sto compiendo l'esame.

2 dicembre. — L'accesso di ieri fu poco intenso: incominciato verso le 2 pom., alle 6 pom. era già sul finire; il massimo di temperatura raggiunto fu di 39°,9.

L'esame del sangue fatto all' 1 pom. dà risultati corrispondenti a quelli di ieri, però colla differenza che, mentre sono scarsissimi i globuli con corpi pigmentati piccoli, sono invece in notevole abbondanza i corpi di prossima maturazione. Sono pure abbondanti i globuli con corpi pigmentati grandi. In conformità col giudizio di ieri, non mi perito a dichiarare essere in vista per la giornata d'oggi (dalle 3 alle 5 ore) un nuovo attacco di febbre. L'accesso compare infatti, e con brivido più intenso, verso le 5 $^1/_2$ pom.; il massimo di temperatura raggiunto fu di 40°,7.

3 dicembre. — L'accesso di ieri si è protratto fino a notte inoltrata.

Esamino il sangue alle 9 ant. ed all' 1 pom. Del primo esame noto solo il fatto già verificato in altri casi quando l'osservazione era praticata sul declinare, o poco dopo la fine dell'accesso, della presenza di un discreto numero di globuli bianchi contenenti piccole masse di pigmento simili a quelle che si trovano nel centro dei corpi pigmentati con avviata segmentazione; tali masse talora sono libere entro il protoplasma del leucocito, talora invece sono racchiuse entro piccoli globetti tondeggianti identici a quelli che non di rado, massime in corrispondenza dell'acme o del periodo di defervescenza della febbre, si trovano liberi nel plasma sanguigno. — Riguardo al secondo esame, ciò che caratterizza il reperto è la grande abbondanza di corpi a sviluppo molto avanzato (Vedi reperto *a* del 1° giorno). — Riferendomi alle osservazioni dei due giorni precedenti, e tenendo conto del grado di sviluppo dei corpi pigmentati, pronostico per la giornata, probabilmente nelle ore vespertine, altro accesso e più intenso dei precedenti. — Anche questo pronostico si verifica colla massima esattezza, e cioè, compare l'accesso verso le 5 pom. Per questa unica volta voglio anzi riportare i dati relativi alla progressione termometrica dell'accesso medesimo.

Temperatura ascellare: alle 2 pom. 38°,1 — 3 pom. 38°,3 — 4 pom. 38°,4 — 4 $^1/_2$ pom. 38°,8 — 5 pom. 38°,9. — È a quest'ora soltanto che si è manifestato il brivido.

Il massimo di temperatura verificato durante quest'accesso fu di 41°,2 (8 $^1/_2$ pom.).

4 dicembre. — Ad onta delle più insistenti osservazioni non riesco a scoprire corpi di prossima maturazione; esistono invece, e piuttosto abbondanti, i globuli rossi

con corpi pigmentati piccoli, ed anche con plasmodî non pigmentati. — Pronostico la mancanza dell'accesso per la giornata. — L'accesso febbrile è di fatti mancato.

5 dicembre, ore 3 pom. — Le forme che, giusta l'andamento precedente, dovrebbero indicare l'accesso d'oggi, sono scarse e di sviluppo poco inoltrato (scarsi corpi con residuo di sostanza globulare, alcuni corpi pigmentati liberi e con pigmento disseminato; nessuno con pigmento in via di riduzione verso il centro). — Pronostico incerto: possibile che, completandosi in giornata lo sviluppo dei corpi pigmentati, sopraggiunga la febbre a sera inoltrata; ma poichè in altri casi mi è sembrato che, col sopravvenire della notte, lo sviluppo dei corpi pigmentati sia stato rallentato, è altresì da supporsi che la febbre possa mancare anche in tutta questa giornata.

L'accesso mancato in tutta la giornata del 5, venne alle 5 ant. del 6 novembre.

Quest'ammalata venne da me tenuta in osservazione, vale a dire senza cura farmaceutica, per altri 8 giorni, ma stimo superfluo continuare il reperto del diario. — Noterò soltanto come, nei giorni successivi, io abbia assistito alla graduale spontanea estinzione dell'infezione malarica, estinzione certamente dovuta soltanto alle migliorate condizioni dell'ambiente ed al buon nutrimento.

Nel suo insieme, quest'osservazione, pel reperto microscopico del sangue, ha pienamente corrisposto a quanto, coll'appoggio delle precedenti, avevo preveduto sarebbesi verificato in *taluni* casi di *febbre quotidiana*. Gli accessi giornalieri successivi corrispondevano a diverse generazioni di corpi pigmentati arrivanti al periodo di segmentazione con un giorno d'intervallo l'una dall'altra, il che vorrebbe dire che ciascun accesso corrispondeva al ciclo di sviluppo (3 giorni) di una distinta generazione dei corpi medesimi.

La graduale estinzione dell'infezione avvenuta indipendentemente da ogni risorsa farmaceutica, vuol essere rilevata qual prova che le mutate condizioni dell'ambiente in cui vivono gli speciali microrganismi della malaria (sangue) possono opporsi al loro sviluppo e riproduzione. Mi è sembrato che la scomparsa dei corpi pigmentati più frequentemente accada nel periodo di passaggio dalla seconda alla terza loro fase di sviluppo.

Degno di nota è pure il fatto che i globuli bianchi contenenti masse di pigmento, quasi esclusivamente s'incontrano nel periodo di febbre alta e della defervescenza; ciò è facile a spiegarsi, essendo appunto in poca precedenza di questo periodo, cioè nell'inizio della febbre che, in conseguenza della segmentazione, le piccole masse pigmentali rimangono libere; esse poi sono assunte dai globuli bianchi per la ben nota proprietà inerente a questi ultimi di appropriarsi tutte quelle particelle che nel sangue si trovano quali parti puramente passive.

Voglio finalmente mettere in rilievo il fatto (sebbene in ciò per ora non ravvisi alcun rapporto collo speciale argomento di cui ho intrapreso lo studio) della lunga precedenza della temperatura febbrile alla comparsa del brivido. In questo caso il brivido è comparso quando la temperatura ascellare era salita a 38°,9, esistendo quindi febbre da circa 3 ore; in parecchi altri casi il brivido incominciò a manifestarsi quando la temperatura ascellare era già salita a 39°,5, e qualche volta perfino a 40°. — La precedenza della temperatura febbrile fu da $^1|_2$ ora a 3 ore e $^1|_2$. Su questo proposito noterò soltanto la contraddizione di tale reperto con una delle più accettate interpretazioni relative alla causa del brivido (squilibrio di temperatura fra le parti periferiche e le centrali del sistema nervoso).

OSSERV. 5.ª — Fioretta Rosa, d'anni 6, di Groppello, condotta all'ospedale il giorno 2 del p. p. dicembre, viene da me visitata subito dopo il suo ingresso nel comparto. Dall'ammalata è impossibile ottenere informazioni sul suo male, soltanto si ha notizia che già da parecchi mesi soffre di febbre quartana.

L'esame del sangue, immediatamente praticato, fa scoprire la presenza di una notevole quantità di corpi con pigmento già ridotto al centro, e alcuni con accenno di segmentazione; pochi presentano segmentazione già compiuta. — Giudico imminente l'accesso; il brivido infatti comparisce mentre faccio l'esame.

Essendo questo soggetto inopportuno per una regolare successione di esplorazioni non rinnovo l'esame che al 4° giorno di degenza (giorno del successivo accesso), e col solo intendimento di determinare quale azione sullo sviluppo dei corpi pigmentati eserciti la chinina somministrata 4 o 5 ore prima dell'accesso. — Ad un'ora pom. di detto giono l'esame del sangue mi fa di nuovo scoprire la presenza di buon numero di corpi con pigmento al centro e con segmentazione appena accennata; estremamente rari quelli con segmentazione già avvenuta. — Constato che la chinina non ha impedito lo sviluppo dei corpi pigmentati, quindi giudico ancora probabile il ritorno della febbre. Questa difatti compare verso le ore 2 $^1/_4$, con due ore circa di ritardo rispetto agli accessi precedenti.

Ho riferito questa osservazione perchè, mentre armonizza colle altre quanto al significato delle forme di segmentazione, riassume il risultato di un gruppo di altre osservazioni relative all'azione esercitata dalla chinina somministrata, secondo uno fra i precetti della pratica, 5 o 6 ore prima dell'insorgenza dell'accesso. — In condizioni siffatte, la chinina, come non ha impedito lo sviluppo dei corpi pigmentati, così non ha soppresso l'accesso. — S'intende che questa osservazione vale soltanto per la dose moderata ordinaria di detto rimedio. Per altro, devo aggiungere

che la stessa dose (un grammo) parvemi esercitasse azione più efficace nel far scomparire i microrganismi malarici se somministrata, secondo altro precetto della pratica, appena cessato un accesso o durante il primo giorno d'apiressia.

*

Le deduzioni di maggior interesse risultanti dalle mie osservazioni, le ho notate in corrispondenza di ciascuno dei pochi casi che ho riferiti; ebbi anzi cura di riportare soltanto quei casi che in certo modo mi si sono presentati con carattere riassuntivo; ad ogni modo, parmi non superfluo di mettere qui in maggior evidenza taluni dati fondamentali.

Il fatto più importante che in proposito mi si affaccia, è la regolarità del ciclo di sviluppo dei corpi pigmentati; ciclo che, in generale, si è svolto nel periodo di 3 giorni, nel periodo cioè che decorre fra due accessi di quartana regolare.

È sotto questo riguardo che io fui tratto a considerare la quartana come il tipo normale di febbre intermittente, e precisamente essa sarebbe il tipo che corrisponde al regolare ciclo di sviluppo dei microrganismi che *in questo ambiente* e *durante questo periodo* mi si offersero come i più frequenti rappresentanti della infezione malarica.

La quartana doppia e taluni casi di quotidiana, rientrano rigorosamente nello stesso tipo, per ciò che anche in queste forme più complesse, ciascun accesso è in corrispondenza con una distinta generazione di corpi pigmentati arrivanti al loro sviluppo ad un giorno di distanza. Riguardo alla durata del ciclo di sviluppo, mi si sono presentate invero alcune differenze, sopratutto nel senso dell'accorciamento, avendosi però sempre in corrispondenza la non aspettata comparsa di un accesso con parecchie ore e perfino di un giorno di anticipazione, ma furono rare eccezioni, le quali, più che altro, valsero a nuova conferma della legge.

Altre eccezioni relative alla comparsa di due o più accessi a breve distanza, ma sempre legati alla maturazione di corrispondenti generazioni di corpi, ho creduto superfluo illustrarle col riportare altri casi, giacchè riconosciuta la legge, è ovvio il supporre a quante e quali eccezioni essa possa dar luogo.

Stimo invece di qualche utilità, in vista di possibili ulteriori rilievi morfologico-biologici, dedicare alla forma da me veduta qualche altro cenno descrittivo, tanto più che, come già ho notato, sotto la generica denominazione di forma di segmentazione, io ho riunito forme aventi un aspetto molto diverso.

Innanzi tutto ricordo il constatato graduale ingrossamento, che i corpi pigmentati presentano nel corso dei due giorni di apiressia, per effetto del quale ingrossamento, nel periodo che decorre dalle prime ore del primo giorno di apiressia fino alla distanza di 6-8-10 ore dall'accesso (1), da corpi occupanti 1|5 od 1|4 del globulo rosso, entro il quale sono contenuti (fig. 7 a 12) si arriva a forme nelle quali di sostanza globulare non v'ha che un sottilissimo orlo (fig. 19, 20). Da questa fase presto si passa ad altra nella quale, per la progrediente invasione della sostanza globulare, di questa, in apparenza, non rimane più traccia; ne risultano allora quelli che ho chiamato corpi pigmentati liberi, che constano di una sostanza bianchiccia nella quale il pigmento è irregolarmente disseminato (fig. 21). In essi, ed anche nelle forme successive, solo qualche volta si può ancora scorgere un tenue involucro, probabilmente dato da un sottile strato di stroma globulare scolorato.

Successivamente, nel pigmento ha luogo un graduale concentramento verso il mezzo del corpo, da ciò risultando dapprima delle strisce o trabecole pigmentali irregolarmente disposte, poi delle masse irregolari o stellate sempre più centrali (fig. 22-24); appresso il concentramento dei granuli di pigmento si fa netto, fino a risultarne un piccolo ammasso globulare situato al centro ed a contorni ben distinti, od al più inviante qualche raggio verso la periferia (fig. 25, 26). — Mentre rispetto al pigmento va attuandosi la riduzione verso il centro, nella sostanza della periferia s'incomincia ad intravedere un accenno di divisione o lobulare od in piccole masse allungate nella sostanza bianca della periferia (2); la

(1) S'intende che non esistono limiti precisissimi di tempo e forma, si notano anzi sempre forme di passaggio le quali fanno riconoscere che lo sviluppo non procede in tutti i corpi in modo esattamente parallelo.

(2) Nell'indicare il periodo, nel quale incomincia la segmentazione, mi riferisco a quanto si può scorgere nei preparati a fresco, non trattati con reattivi di sorta; coll'impiego delle sostanze coloranti (sopratutto bleu di metilene) si fa manifesto che detto processo di segmentazione già incomincia nei corpi con pigmento disseminato.

divisione procede, sembra con notevole rapidità, fino a farsi completa, coiè fino a rendersi ben distinta e ad interessare chiaramente tutto lo spessore del corpo (fig. 24 a 28). È quale risultato ed espressione di quest'ultima fase del processo di sviluppo che veggonsi comparire certi corpi di singolare regolarità ed eleganza, costituiti da un nucleo centrale che risulta da un piccolo e stipato accumulo di granuli di pigmento e di una serie di corpicciuoli (5-8-10) rotondi o piriformi, regolarmente disposti attorno all'ammasso di pigmento, con quelle regolarità con cui i petali periferici di una margherita sono disposti intorno al disco centrale (fig. 28, 29, 30). — In una fase immediatamente successiva, e che frequentemente si presenta mentre si sta facendo l'osservazione, i corpi piriformi od ovali, regolarmente disposti a corona, assumono forma globosa, si spostano alcun poco gli uni dagli altri, si disaggregano, scomparisce la tenue sostanza che ad essi forma un comune involucro (fig. 33), ed è quale risultato di questa ulteriore trasformazione che si presentano gli irregolari gruppi di rotondeggianti corpicciuoli nel numero di 4-6-8-12, in mezzo ai quali, in un punto centrale od in un punto periferico ancora vedesi il solito piccolo ammasso di pigmento (fig. 31, 32). Da questo punto ha luogo una rapida scomparsa di tutte le forme di segmentazione; essa incomincia ad effettuarsi in poca precedenza del brivido e si protrae durante il primo periodo della febbre. Riguardo a tale fatto, è ovvia la supposizione che i globetti, resi liberi e che solo eccezionalmente si possono scoprire nei preparati di sangue, vadano a stazionare in qualche organo (milza?) per ricomparire il giorno successivo forieri di un nuovo successivo accesso febbrile sotto forma di corpuscoli non pigmentati (plasmodî) che rappresentano la prima fase di un nuovo ulteriore ciclo. — Certo è che le piccole masse pigmentali abbandonate dai globetti risultanti dalla segmentazione vengono abbastanza rapidamente assunti e verosimilmente distrutti dai globuli bianchi.

È dopo aver rilevato le suesposte particolarità di sviluppo che nella descrizione ho designato: 1.° Col nome di *corpi pigmentati prossimi al completo sviluppo* quelli, nei quali la sostanza globulare o non è rappresentata che da un sottile anello periferico, oppure è già scomparsa, residuandone dei corpi bianchicci con granuli pigmentati regolarmente disseminati (maturazione, fig. 19, 21); 2.° Col nome di *corpi pigmentati a sviluppo completo*, e con accennata segmentazione quelli nei quali il pig-

mento tende a concentrarsi nel mezzo e già incomincia ad intravedersi la suddivisione della sostanza bianca periferica (fig. 22 a 27); 3.° Col nome di *corpi con segmentazione in atto*, quelli nei quali la divisione della parte periferica è già completa e dove i corpicciuoli, già ben individualizzati, si presentano regolarmente disposti attorno al nucleo pigmentato del centro (forme a margherita, fig. 29 e 30), oppure formano piccoli irregolari gruppetti (fig. 31 e 32).

A proposito delle accennate diverse fasi di avanzato sviluppo, un altro dettaglio vuol essere menzionato:

Che i corpi pigmentati, col progressivo sviluppo invadano tutta la sostanza globulare e si sostituiscano alla medesima, in modo che di essa non resti più alcun apparente residuo, è quanto accade nella grandissima maggioranza dei casi; ma anche questa legge ha la sua eccezione, e questa è rappresentata da casi nei quali la maturazione e segmentazione accade prima che la sostanza globulare sia stata completamente consumata; a questa eccezione si riferiscono le forme, di cui nella fig. 34 ho riprodotto un solo esemplare, dove tutte le forme di maturazione e di segmentazione si vedono circondate da un più o meno spiccato cerchio di sostanza globulare. — Forme siffatte le ho vedute estremamente rare in due o tre casi, discretamente numerose in un solo.

Finalmente, devesi rilevare non esser raro il caso in cui, durante la stessa osservazione microscopica, si assista alla completa segmentazione di corpi nei quali prima la divisione era appena o punto accennata. — È superfluo il dire che non posso escludere il dubbio che all'acceleramento del processo influiscano le anormali condizioni dell'ambiente; è però certo che le stesse forme già segmentate esistono nel sangue all'atto della sua uscita dai vasi; ciò può essere facilmente provato col sovrapporre alla puntura cutanea, affine di fissare all'istante gli elementi, una goccia di una soluzione all'1 °/o d'acido osmico.

*

Quanta maggiore è stata la mia cura di mettere in evidenza le deduzioni che emergono da questi studi, tanto più grande mi si presenta la necessità di dichiarare che non credo esse equivalgano a leggi gene-

rali comprendenti tutte le febbri intermittenti malariche; lungi da ciò, affermo che quelle deduzioni non rappresentano che una parzialissima legge riferibile ai tipi di febbre malarica verificati nelle condizioni di tempo e di luogo, sotto le quali ho fatto queste ricerche, cioè alla febbre quartana semplice, alla quartana doppia, alcune quotidiane e talune irregolari. — Riguardo alla terzana si può anzi dire, *a priori*, che il parassita rappresentante l'infezione malarica deve avere un ciclo di sviluppo diverso da quello della quartana e sue combinazioni.

Se, a convincermi dell'esistenza di altre leggi all'infuori di quelle qui sviluppate, non fosse bastato il fatto in sè della moltiplicità delle forme che rappresentano il materiale infettivo e la precisa constatazione che ai reperti diversi da quello tipico, del quale mi sono prevalentemente occupato, corrispondono andamenti clinici diversi (1); una prova evidente mi sarebbe fornita dal caso (unico sui 40), nel quale l'alterazione del sangue era rappresentata dalla presenza di corpi semilunari, o globosi od ovali liberi, e da plasmodî contenuti nei globuli rossi. La forma clinica era di febbre intermittente a tipo irregolarissimo, con accessi che ricorrevano quotidianamente (qualche volta con forma subentrante), senza ora fissa.

Essendo questa la prima volta che reperto siffatto mi si presentava, tentai subito verificare se quei corpi tanto singolari presentassero un ciclo di sviluppo analogo a quello dei corpi pigmentati contenuti nei globuli rossi ed un corrispondente rapporto col decorso della febbre; ma le moltiplicate osservazioni fatte negli 8 giorni durante i quali, per cortese concessione del prof. Grocco (al cui comparto spettava), si tenne l'ammalato in osservazione, nulla di preciso mi hanno permesso di verificare. Ed è soltanto in linea di probabilità che io ammetto che le fasi di successivo sviluppo sieno rappresentate dalle forme globose, ovali, allungate, più o meno semilunari, ecc. (tutte pigmentate), che in ordine successivo si ve-

---

(1) Ad esempio, i plasmodî propriamente detti esistenti da soli sono legati ad un meno regolare decorso della febbre, associati ai corpi pigmentati, tendono a complicare ed a rendere meno regolare il quadro clinico, che suole essere portato da questi ultimi. In parecchi casi parvemi cha la presenza dei plasmodî manifestasse la propria influenza col rendere meno netto il carattere dell'intermittenza, e ciò fino a dare alla febbre quasi il carattere di remittente.

dono riprodotte nelle fig. 35 a 43 [1]. Ed è ancora in linea di grande probabilità che ritengo le forme semilunari alla loro volta vadano incontro ad un processo di segmentazione, analogo a quello descritto pei corpi pigmentati nei globuli rossi, e sarebbe pure in qualche corrispondenza cogli accessi febbrili che tal processo si verificherebbe. È certo, ad esempio, che le forme globose (sono queste sopratutto che inclino a mettere in rapporto col processo di segmentazione) veggonsi comparire in coincidenza degli accessi, e precisamente in qualche precedenza e durante il periodo ascendente di esso. — L'estrema irregolarità del tipo febbrile, per cui non eravi mezzo di precisare quali forme corrispondessero ai diversi momenti dell'apiressia o degli accessi, fu la sicura causa dell'impossibilità di sorprendere le leggi di sviluppo dei corpi; evidentemente stavano di fronte forme appartenenti a generazioni diverse e nessun dato di certezza esisteva, massime per un primo caso, per poter riconoscere che certe forme rappresentassero l'inizio, altre la fine del ciclo di sviluppo.

❦

Per quanto, massime in questo ordine di studi, io riconosca la suprema necessità di essere circospetti nelle deduzioni, pure, di fronte alla serie di fatti che a quest'ora, intorno alla natura dell'infezione malarica, si possono dire accertati, ed in prima linea io scorgo le scoperte da Loro fatte, mi sembra che il patologo abbia ormai incontestabile diritto di mettere l'infezione medesima nel dominio delle affezioni parassitarie. Nel mio ristretto ordine di studi, la constatazione del regolare ciclo di sviluppo dei corpi pigmentati, i quali rispetto ai plasmodî propriamente detti certo non rappresentano che una fase di sviluppo più avanzata e perfetta e sopratutto l'aver verificato che gli accessi sono legati col processo di segmentazione, mi sembrano nuovi e non insignificanti argomenti in favore

---

[1] Che nel loro sviluppo cotesti corpi abbiano rapporti diretti coi globuli rossi, a me non fu dato di poterlo verificare: la tenue appendice semivescicolare che le forme semilunari presentano nella loro concavità, in nessun caso parvemi richiamasse l'aspetto della sostanza globulare.

di quella dottrina. Epperò, io stimo che alla proposizione, ipoteticamente da Loro avanzata, che i corpicciuoli derivanti dalla segmentazione rappresentino *delle nuove generazioni di elementi parassitari,* a quest'ora sia lecito attribuire il valore di una decisa affermazione.

Pavia, il 20 dicembre 1885.

TAVOLA XLVII.

Fig. 1.ª a 6.ª — Globuli rossi ognuno dei quali contiene un plasmode (*Plasmodium malariae* di Marchiafava e Celli): fig. 1, in istato di riposo; fig. 2 a 6 in preda a movimenti ameboidi più o meno vivaci.

Fig. 7.ª a 12.ª — Globuli rossi contenenti corpi pigmentati piccoli; fig. 7 a 10 in stato di riposo o con lievissimi movimenti ameboidi; fig. 11 e 12 con vivaci e molto pronunciati movimenti ameboidi (fatto eccezionale).

Nella febbre quartana semplice e tipica queste forme si trovano durante il primo giorno d'apiressia.

Fig. 13.ª a 18.ª — Globuli rossi contenenti corpi pigmentati piuttosto grandi; questi ultimi hanno invaso la metà od i due terzi circa del relativo corpuscolo rosso.

Nella febbre quartana semplice e tipica queste forme si trovano durante il secondo giorno di apiressia.

Fig. 19.ª e 20.ª — Globuli rossi nei quali il corpo pigmentato ha invaso quasi tutta la sostanza globulare; di quest'ultima nella fig. 19 ancora si scorge un sottile anello periferico; nella fig. 20 non vi ha più che una traccia in un punto marginale del corpo pigmentato.

Queste forme rappresentano l'ultima fase di distruzione dei globuli rossi invasi dai corpi pigmentati; nelle febbri come sopra, esse trovansi, 6-8-10 ore prima dell'accesso, però sempre in compagnia di alcune forme appartenenti alle fasi successive.

Fig. 21.ª — Corpo pigmentato attorno al quale non v'ha più traccia di sostanza globulare; il pigmento è irregolarmente disseminato in tutto lo stroma bianchiccio del corpo medesimo.

Fig. 22.ª a 25.ª — Corpi pigmentati nei quali il pigmento è in via di riduzione verso il centro. Gli svariati aspetti sotto i quali durante questa fase si presenta l'ammasso pigmentale sono accidentali e non hanno particolare significato; perchè, date le opportune condizioni, durante l'osservazione microscopica (verosimilmente per effetto della contrattilità delle piccole masse protoplasmatiche fra le quali si trova disseminato il pigmento), si può assistere a vivaci mutamenti delle strie pigmentali.

Fig. 26.ª a 28.ª — Corpi pigmentati con pigmento già completamente ridotto al centro e nei quali il processo di segmentazione, già accennato in alcune delle fasi precedenti, va man mano diventando più pronunciato.

Nelle febbri suddette le forme rappresentate nelle fig. 21 a 28 vanno rapidamente acquistando la prevalenza nelle ultime ore (2-6 circa) che precedono l'accesso.

Fig. 29.ª e 30.ª — Corpi pigmentati con regolare scissione già compiuta (forme a margherita).

Nelle febbri come sopra, forme siffatte accennano alla vicina insorgenza della febbre o già coincidono coll'iniziale elevarsi della temperatura.

Fig. 31.ª e 32.ª – Ultima fase della segmentazione dei corpi pigmentati; i glo-

betti risultanti dalla segmentazione sonò già notevolmente disgiunti; appartengono a questa categoria i più irregolari gruppetti di corpicciuoli che spesso trovansi insieme od in sostituzione. — Forme immediatamente precedenti l'accesso; esse rapidamente diminuiscono per scomparire del tutto a febbre sviluppata; quelli che talora persistono a periodo più o meno inoltrato della febbre sono corpi di sviluppo ritardato.

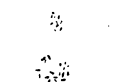
Fig. 33.ª — Forma corrispondente a quelle delle fig. 29 e 30: persistenza di un tenue velamento di sostanza entro la quale sono contenuti i globetti derivanti dalla segmentazione.

Fig. 34.ª — Riproduce il reperto eccezionale relativo ai corpi pigmentati che arrivano alla fase di segmentazione entro i globuli rossi, cioè prima che la sostanza globulare sia stata completamente distrutta.

Fig. 35.ª a 43.ª — Diverse forme (globose, ovali, a bastoncino, semilunari) di corpi pigmentati *liberi* riscontrati in uno solo sui 40 casi studiati a Pavia. Le differenti figure verosimilmente corrispondono a diverse successive fasi di sviluppo negli stessi corpi; però non si può dire accertato che le fasi di sviluppo veramente si succedano nell'ordine con cui sono disposte le figure.

C. Golgi del.

Ulrico Hoepli

Editore-Milano

XVIII.

ANCORA SULLA INFEZIONE MALARICA

(TAVOLA XLVIII)

(GAZZETTA DEGLI OSPEDALI, GIUGNO 1886) *

Egregi colleghi,

Mi permetto di richiamare alla vostra memoria come nella nostra adunanza del 3 aprile p. p. (1), nell'esporvi in riassunto i risultati delle mie osservazioni sull' infezione malarica, sintetizzando i più notevoli fatti trovati, io abbia asserito che nella febbre quartana e sue combinazioni il ritorno degli accessi è in rapporto col ciclo di sviluppo di quei tali corpi pigmentati (rappresentanti uno fra i vari reperti caratteristici della malaria), che crescendo entro i globuli rossi se ne appropriano la sostanza fino alla completa distruzione, dopo di che si segmentano per dare origine a nuove generazioni le quali, ricominciando il ciclo, portano seco altri successivi accessi. Riferendomi poi alle contingenze diagnostiche pratiche, non mi sono peritato ad asserire che, come dalla presenza delle forme mature e di segmentazione si può pronosticare la vicina insorgenza di un accesso febbrile, così, tenendo conto delle diverse fasi di sviluppo di quei corpi, è possibile pronosticare l'eventuale insorgenza di un accesso fra uno oppure fra due giorni, e perfino se in quell'organismo stiano elaborandosi le condizioni per un solo accesso oppure per due o per tre, che si succederanno ad un giorno di distanza. Tutto questo, s' intende, in base al solo esame del sangue.

---

* Comunicazione fatta alla Società medico-chirurgica di Pavia, 5 giugno 1886 e Rendiconti R. Istituto Lombardo, 1886.

(1) V. in « Gazzetta degli Ospedali », n. 47, 1886, i verbali delle adunanze delle Società med. chir. di Pavia. — Archivio per le Scienze mediche, fasc. 1°, vol. X, pagina 109. *Sull'infezione malarica*. Lettera ai signori prof. E. Marchiafava e dott. A. Celli; con una tavola cromo-litografica. — V. queste « Opera omnia », pag. 989.

Nè io mi sono dissimulato la gravezza di queste affermazioni, volli anzi accentuarla, dichiarando che le medesime erano tali da richiedere una ben seria documentazione. E siffatta documentazione io mi sono studiato di fornirla, non già con teorici ragionamenti, nè con raffronti cervellotici, ma col dar conto di minuziose, lunghe, pazienti osservazioni sul sangue di molti febbricitanti, osservazioni fatte giorno per giorno a più riprese, spesso ora per ora, coll'intento di sorprendere tutte le più minute trasformazioni che, in relazione col decorso del processo febbrile, presentano quelle forme che ho insistito a designare colla non compromettente denominazione di corpi pigmentati, ritenendo io per ora non sufficienti i criteri per una precisa classificazione in questo o quell'ordine degli esseri organizzati.

E qui, egregi colleghi, permettetemi un altro richiamo: cioè la dichiarazione fatta di non credere che quelle deduzioni equivalessero a leggi generali comprendenti tutte le febbri intermittenti malariche; lungi da ciò ho affermato che esse non rappresentavano che una parzialissima legge riferibile ai tipi di febbri malariche verificati nelle condizioni di tempo e di luogo sotto le quali avevo fatto le mie ricerche; cioè quartana e sue combinazioni (quartana semplice, doppia, alcune quotidiane e talune irregolari). Riguardo alla terzana, così mi sono testualmente espresso: « *si può dire a priori che il parassita rappresentante l'infezione malarica deve avere un ciclo di sviluppo diverso da quello della quartana e sue combinazioni* ».

Cotesta supposizione si presenta ovvia qualora si rifletta che, compiendo il microrganismo della quartana il suo ciclo di sviluppo in tre giorni, con nessuna combinazione di maturazione si può avere un accesso a giorni alterni.

Orbene, è per la conferma ed illustrazione dell'asserto or ora ricordato che anche questa sera ho desiderato di intrattenervi brevemente.

Dopo alcuni mesi di tregua, che io dovetti argomentare dall'assoluta mancanza di ammalati di febbre intermittente nelle mie sale O e P, in queste ultime settimane la malaria dell'Agro Pavese ha presentato un lieve risveglio, fatto palese da un gruppo di febbri periodiche, accolto nel nostro nosocomio. Ed è notevole che, mentre nei mesi d'autunno mi sono quasi esclusivamente imbattuto in casi di quartana semplice o doppia, i casi d'ora, invece, tutti di infezione recente furono di terzana.

Quattro casi appartenenti al mio comparto, nei quali coll'esame del sangue verificai i fatti di cui farò parola più avanti, m'avevano fatto intravvedere che anche per la terzana esiste una legge analoga a quella da me trovata per la quartana, cioè che il periodo di ritorno degli accessi febbrili, anche nella terzana è in rapporto col ciclo di sviluppo delle forme pigmentate, contenute nei globuli rossi, che anche in questi casi formavano il caratteristico reperto per la malaria.

Se non che il grado lievissimo dell'infezione cui corrispondeva un reperto scarsissimo, mentre da una parte rendeva assai difficile fare, colla indispensabile precisione, le verifiche relative alle modificazioni del reperto, dall'altra in tutti quattro i casi è avvenuto che, per l' influenza esclusiva delle migliorate condizioni igieniche, dopo soli due o tre giorni l'infezione si è spontaneamente estinta; mi riescì quindi impossibile ottenere risultati così precisi da poterli descrivere con sicurezza.

Devo alla squisita gentilezza del collega ed amico Prof. Riva se in un caso di ben accentuata terzana appartenente alla sua clinica, seguendo l' andamento della malattia pel periodo di ritorno di quattro accessi, ho potuto raccogliere una serie di dati, pei quali mi credo autorizzato formulare un altro *frammento* di legge.

Stimando superfluo riportare in questa comunicazione i dati storico-clinici e le note giornaliere relative ai reperti forniti dall'esame del sangue, esame fatto prima, durante e dopo gli accessi, con quella insistenza che è indispensabile per formarci un esatto criterio circa il valore delle modificazioni che si svolgono, mi limiterò ad esporre le deduzioni che stimo di poter trarre dai fatti osservati.

Anche nella terzana, almeno in una certa categoria di casi ([1]), l'alterazione più caratteristica è rappresentata dall'esistenza nel sangue di forme che, per le ragioni anzidette io persisto a chiamare *corpi pigmentati.* Riguardo a questi voglio subito rilevare che, ad onta dell'identico nome, rispetto alle forme di cui ho descritto lo sviluppo per la quartana, presentano differenze: biologiche, morfologiche ed anche relative al loro

---

([1]) Credo tanto più necessario insistere in queste mie espressioni restrittive, in quanto che, anche per altri fatti a quest' ora intraveduti o verificati, sono convinto dell'esistenza di altri reperti e di altre leggi.

modo di comportarsi rispetto ai globuli rossi, entro i quali vivono e crescono.

Le differenze morfologiche concernono tanto le prime fasi dello sviluppo quanto le ultime. Riservandomi di far parola delle seconde nell'accennare il modo con cui si effettua la segmentazione, riguardo alle prime noterò come, durante l' inizio dello sviluppo (prime ore del giorno di apiressia), essi corpi differiscono da quelli della quartana per alcunchè di più tenue, di più delicato e pei contorni molto meno distinti, sicchè, immersi come sono nella sostanza globulare, molto meno facilmente possono essere veduti (fig. 1); in generale alla mattina del giorno di apiressia vedonsi quasi sprovvisti di pigmento, che però vanno rapidamente acquistando nel corso della giornata. Il pigmento si presenta in forma di granuli di estrema finezza, dotati di vivace movimento oscillatorio. In tale inizio di sviluppo codesti corpi sono contrattili ed eseguiscono vivaci movimenti amiboidi che si manifestano coll'invio e retrazione di propagini, spesso molteplici e ramificate, le quali a guisa dei tentacoli si spingono in ogni direzione del globulo arrivando non di rado fino alla periferia del medesimo. Siffatte propagini protoplasmatiche presentano ordinariamente un tenue rigonfiamento alle loro estremità, ed è in questo che di regola sono raccolti i granellini pigmentati (fig. 2). Nel periodo compreso fra due accessi, essi pure subiscono un graduale accrescimento per effetto del quale, da forme aventi il diametro di $^1|_5$ od $^1|_4$ di globulo rosso, arrivano a forme del diametro di $^2|_3$ o $^3|_4$ del globulo ospitante; raramente superano questo limite (fig. 3, 4, 5). A tal punto vanno incontro ad una serie di metamorfosi che caratterizzano la segmentazione per la produzione di nuovi esseri; la quale segmentazione però ha luogo con modalità alquanto diverse, rispetto a quelle che ho dettagliatamente descritto e disegnato per la quartana.

Lo sviluppo ora accennato parimenti si compie nel periodo compreso fra due accessi, cioè in due giorni, mentre i corpi pigmentati della quartana compiono il loro ciclo in tre giorni.

Anche nella terzana l'insorgenza dell'accesso coincide colla segmentazione , s'intende non entro limiti rigorosamente determinati, ciò che di leggieri si comprende, qualora si consideri che nel sangue i corpi pigmentati non si trovano tutti nello stesso punto di sviluppo, bensì a qualche distanza (1, 2, 3 ore).

Negli accessi forti, che sempre corrispondono alla presenza di più corpi pigmentati, la segmentazione incominciando poco prima dall' inizio della febbre (il quale inizio è ben cosa diversa dal brivido) si protrae per 1-2 ore della febbre sviluppata; negli accessi lievi invece, la segmentazione pare si compia in precedenza.

Riguardo al modo di agire sui globuli rossi entro i quali prendono stanza, i corpi pigmentati, che in questo periodo ho potuto studiare differiscono notevolmente da quelli studiati nello scorso autunno. Questi ultimi ([1]) mentre coll' ingrandirsi progressivamente distruggono la sostanza globulare in modo che il colore della medesima non viene o quasi alterato, tanto che anche l'ultimo residuo, avente forma di sottile anello o di semicerchio, conserva sempre il caratteristico colore giallognolo, i primi invece spiegano rapidamente la loro azione sulla sostanza colorante, per cui accade che, fino dalle prime fasi dello sviluppo, i globuli invasi, conservando inalterato il loro diametro, si presentano scolorati. Alla mattina del secondo giorno, la sostanza globulare già si presenta in forma di una più o meno larga areola attorno al corpo, così pallida che appena può essere veduta; direbbesi quasi che pel suo alimento, il corpo si appropria soltanto l'ematina, lasciando apparentemente intatto lo stroma globulare. È a questo punto che nel corpo incominciano le diverse trasformazioni che mettono capo alla segmentazione, la quale, come già dissi, si effettua non soltanto in modo alquanto diverso da quello verificato nei corpi pigmentati della quartana, ma nemmeno ha luogo coll'uniformità per questi descritta. Constatai finora due maniere di segmentazione un po' diverse l'una dall'altra, ed inclino ad ammetterne una terza, sebbene non sia riuscito a verificarla con un'evidenza che mi autorizzi a descriverla.

Le diverse fasi della prima maniera sono riprodotte nelle fig. 5, 6, 7 e 8 (tav. XLVIII); esse accadono con notevole rapidità, e qualora il sangue venga raccolto nell'adatto periodo (principio della febbre), non è difficile assistere al loro svolgimento nel campo microscopico.

Ecco come si svolge il processo: avvenuta la riduzione del pigmento verso il centro del corpo pigmentato, nella parte più periferica del me-

---

([1]) Veggansi figure dal 7 al 20 della tavola annessa alla citata mia memoria.

desimo si accenna un certo differenziamento di sostanza, che si appalesa colla comparsa di un anello contornante il corpo; in tale anello presto compariscono delle indeterminate strie divisorie radiate, che, mano mano accentuandosi, indicano una frammentazione in numerose particelle di sostanza bianchiccia (15-20). Queste particelle si individualizzano sempre più, assumendo forma prima ovale poi globosa; i globetti alla lor volta si accentuano, si distaccano gli uni dagli altri e si presentano infine come altrettanti ben individualizzati globuletti disposti a corona attorno ad un disco centrale. Mentre ciò accade, la parte interna del corpo, nella quale si è ridotto il pigmento, alla sua volta si delimita nettamente dalla parte periferica ed il confine fra essa ed i globetti si vede tracciato da un distinto orlo, espressione di una membranella limitante.

Per circostanze diverse, tra le altre quella del notevole diametro che questi corpi centrali presentano, non escludo che dopo l'abbandono dei globetti periferici, essi si mantengano attivi e dotati di un'ulteriore produttività.

Mentre va pronunciandosi l'individualizzazione dei globetti, lo stroma del globulo rosso, già prima ridotto ad un velamento per la sua trasparenza appena percettibile, scomparisce.

Il secondo modo di segmentazione dà luogo a forme corrispondenti alla fig. 9.

Ridottosi il pigmento al centro, ivi formando un piccolo e stipato ammasso (identico a quello dei corpi pigmentati della quartana), non soltanto la parte periferica, ma tutta la sostanza bianchiccia del corpo subisce il graduale differenziamento che conduce alla formazione dei globetti; così, in luogo di formarsi la elegante disposizione ricordante il fiore di girasole delle figure 6, 7, 8, si formano dei tondeggianti ammassi di globetti, che corrispondono agli irregolari accumuli delle figure 28-29-30-31 di Marchiafava e Celli (1).

Il terzo modo di segmentazione che parmi di poter ammettere, lo suppongo in rapporto con un processo di vacuolizzazione da me veduto

(1) E. Marchiafava ed A. Celli. Nuove ricerche sulla infezione malarica. Archivio per le scienze mediche, vol. XI, pag. 311.

in parecchi corpi pigmentati; mi propongo di precisare ciò con ulteriori osservazioni.

Metto per ultimo in nota un altro dettaglio, cioè la constatata presenza di corpi pigmentati, entro i globuli bianchi, talora in evidente stato di disgregazione, talora ben conservati e con pigmento oscillante (fig. 10). Avendo ciò verificato, nel periodo nel quale l'infezione andava spontaneamente e rapidamente estinguendosi, parmi che, massime col fondamento di ben noti altri fatti, sia non infondata la supposizione che esso rappresenti uno degli elementi di cui si debba tener conto per spiegare appunto lo spontaneo estinguersi dell'infezione malarica.

Riferendomi ora per un momento al caso della clinica del prof. Riva, voglio ancora rilevare un dato richiesto dall'esattezza dell'esposizione e che, venendo in aggiunta degli altri identici, ma più numerosi dati contenuti nella citata memoria, alla sua volta acquista valore dimostrativo.

Nell'ammalato in discorso, durante i primi giorni di degenza, la febbre presentossi col tipo di terzana duplicata (accesso quotidiano, alternandosi un accesso forte ad uno debole). Ebbene, analogamente a quanto accade nei casi di quartana complessa (quartana duplicata, alcune quotidiane, parecchie irregolari), anche qui gli accessi erano in relazione con due distinte categorie di corpi pigmentati, arrivanti rispettivamente alla segmentazione a giorni alterni (sviluppo in 2 giorni); al forte accesso corrispondeva la maturazione di abbondanti corpi pigmentati, di scarsi al debole. Se non che, già al quarto giorno di degenza, cioè nella giornata del piccolo accesso, la corrispondente categoria di corpi pigmentati era divenuta così scarsa che, per trovarne poche unità, è stato necessario un esame di circa 1 ora $^1/_2$ dedicato a 3 o 4 preparati. Codesto risultato fece argomentare che l'accesso sarebbe o del tutto mancato o sarebbe stato lievissimo; non si ebbe infatti che un lieve rialzo di temperatura, solo valutabile col raffronto delle temperature collaterali. Quanto avvenne pel debole accesso si è pure verificato per l'accesso forte. In corrispondenza del 3° accesso (riescito più debole dei precedenti), il reperto microscopico era stato scarsissimo; nel giorno poi in cui doveva verificarsi il 4° è stato necessario passare in rassegna ben 4 o 5 preparati, impiegando in questo esame circa due ore, per scoprire 5 o 6 globuli contenenti corpi pigmentati. Secondo le previsioni, l'accesso è mancato, nè più è ricomparso.

Tutto questo, ripeto, coll'appoggio del maggior corredo di osserva-

zioni dimostrative concernenti la quartana, mette in evidenza alcuni corollari, che corroborano la legge generale, cioè: 1.° che esiste un rapporto proporzionale tra l'intensità degli accessi e la quantità dei microrganismi malarici esistenti nel sangue; 2.° che qualora la quantità degli stessi microrganismi sia discesa ad un *minimum,* il cui livello non è con precisione determinabile (probabilmente varia nei diversi individui), essi diventano impotenti a produrre nel sangue il grado di alterazione valevole a provocare l'accesso febbrile (1); 3.° che, come un gruppo di quotidiane e di irregolari entra nell'ingranaggio di maturazione dei microrganismi della quartana (che compiono il loro ciclo in 3 giorni), così, verosimilmente un altro gruppo di quotidiane e forse di irregolari, entra nell'ingranaggio di maturazione dei microrganismi proprî della terzana (che compiono il loro ciclo in 2 giorni) (2).

(1) Noto qui incidentalmente, ben lontano dal volerne trarre argomento per considerazioni speciali, l'alterazione del colore del sangue (passaggio dal color rosso vivo al color rosso cupo) che frequentemente con maggiore o minor grado si verifica nel periodo in cui sta svolgendosi il processo di segmentazione, o periodo di graduale salita della febbre, alterazione che può facilmente essere veduta nella goccia di sangue estratta da un polpastrello colla puntura di uno spillo.

(2) Un altro caso di terzana duplicata studiato in questi giorni, mi ha fornito risultati identici.

TAVOLA XLVIII.

Successive fasi di sviluppo dei corpi pigmentati appartenenti a casi di febbre terzana.

Fig 1.ª — Forma iniziale di corpo pigmentato situato entro un globulo rosso (piccola e tenue massa protoplasmatica con pochissimi granellini di pigmento); il corpo pigmentato è in istato di riposo; — si riferisce alle prime ore del giorno di apiressia.

Fig. 2.ª — Una fra le svariatissime forme assunte, per effetto del movimento ameboide, da un corpo pigmentato nelle prime fasi dello sviluppo. I granellini di pigmento sono quasi esclusivamente situati nell'estremità un po' rigonfiata delle propaggini protoplasmatiche.

Fig. 3.ª — Corpo pigmentato con sviluppo alquanto più inoltrato (ore verso sera del giorno di apiressia) ed in istato di riposo; i granellini di pigmento sono più abbondanti. La sostanza del globulo è già molto pallida.

Fig. 4.ª — Id. id. (prime ore del giorno dell'accesso); i granellini di pigmento sono in notevole abbondanza ed irregolarmente disseminati; stanno però con qualche prevalenza nella zona periferica del corpo; movimento oscillatorio vivacissimo dei medesimi granuli.

Fig. 5.ª — Id. id. fase un po' più inoltrata (approssimativamente dalle 9 alle 11 ant. del giorno dell'accesso, verificandosi quest'ultimo verso il tocco). Incominciano le trasformazioni che mettono capo alla segmentazione; il pigmento tende a lasciar libera una parte del protoplasma del corpo per concentrarsi poi in un punto circoscritto del medesimo. La sostanza globulare è quasi del tutto scolorata.

Fig. 6.ª — Id. id. fase ancora più inoltrata (in poca precedenza dell'accesso). Ridottosi il pigmento al centro del corpo, nella parte periferica di questo s'accenna la differenziazione di una zona nella quale comincia ad intravvedersi una suddivisione in segmenti. Le sostanza globulare del tutto scolorata, è ridotta ad un velamento tenuissimo e difficilmente rilevabile.

Fig. 7.ª — Id. id. fase di poco più inoltrata; la segmentazione della zona periferica suddetta è già ben pronunciata. Sostanza globulare id. id.

Fig. 8.ª — Id. id. Segmentazione compiuta. La parte centrale del corpo pigmentato, rispetto ai globetti periferici è nettamente delimitato, in guisa da presentarsi quale corpo ben individualizzato entro il quale è contenuto tutto il pigmento; i globetti, risultanti dalla segmentazione, sono regolarmente disposti alla periferia del corpo contenente il pigmento, risultandone un insieme che richiama il fiore di girasole. Sostanza globulare del tutto scomparsa.

Fig. 9.ª — Tondeggiante accumulo di globetti risultanti da una segmentazione apparentemente interessante tutta la sostanza di un corpo pigmentato. Seconda modalità del processo di segmentazione secondo il testo.

Fig. 10.ª — Globulo bianco binucleato contenente un corpo pigmentato.

C. Golgi del. Ulrico Hoepli, Editore - Milano

XIX.

IL FAGOCITISMO NELL' INFEZIONE MALARICA

(RIFORMA MEDICA, 1888, N. 123-124-125) *

Intendo richiamare brevemente la vostra attenzione sopra un fatto, il quale sebbene nello studio dell' infezione malarica non abbia che una importanza secondaria, anzi io vorrei quasi chiamarlo un episodio nello svolgimento di quel processo, tuttavia è sicuramente di un certo interesse anche dal punto di vista della dottrina parassitaria.

Trattasi della presenza entro i globuli bianchi del sangue circolante, della milza e verosimilmente del midollo delle ossa, di granuli o cumuli pigmentali e di vere forme malariche, presenza che potendo essere verificata in ben determinati periodi di ciascun accesso febbrile e in certe fasi del decorso dell' infezione, acquista il valore di una legge collegantesi ad altre note leggi.

A proposito di *fagocitismo,* o proprietà che hanno certi elementi dell'organismo nostro di inglobare e distruggere altri elementi morti o poco attivi ed anche materiali estranei coi quali vengono a contatto, parmi non inutile rilevare, che se non è nuovo il fatto indicato con quella parola, se da molto tempo è pur noto per quale fra le proprietà biologiche delle cellule quel fatto può compiersi, non è men vero, che il fatto stesso, da un nuovo punto di vista ora considerato e con altri criteri interpretato, acquistò una ben maggiore importanza, permettendo di ravvicinare fatti disparatissimi, riguardo ai quali nessuno avrebbe sospettato un'analogia.

Così è che, ad esempio, l'assorbimento della mielina delle fibre ner-

---

* Comunicazione fatta alla Società Medico-Chirurgica di Pavia nella seduta del 19 maggio 1888.

vose degenerate e la stessa emigrazione dei leucociti dai vasi nel processo infiammatorio, poterono essere ravvicinate al processo di assorbimento delle fibre muscolari della coda del girino o alla distruzione del tessuto larvale di alcuni insetti.

Così è che il processo di distruzione del sangue stravasato od injettato in cavità od entro parenchimi, distruzione che ha luogo per opera dei globuli bianchi, e, corrispondentemente, la formazione delle cellule globulifere sì normali che patologiche, trovarono un riscontro nella distruzione dei microrganismi (del carbonchio, della erisipela, della febbre ricorrente, della setticoemia, ecc.) che, per opera dei globuli bianchi ha luogo nei casi, nei quali l'organismo attaccato trovasi in grado di resistere all'opera micidiale dei microrganismi medesimi.

Ed è ancora in base a questi stessi criteri che anche la genesi delle cellule giganti, normali e patologiche, potè alla sua volta essere ravvicinata, e così forse rischiarata, al quadro che puossi sorprendere nella cavità somatica di taluni metazoi allorchè entro di essa si injettino dei grossi granuli di carminio (1).

Tutti questi fatti si svolgerebbero in base ad una legge essenzialmente eguale, cioè la tendenza, legata alla contrattilità del protoplasma degli elementi giovani e più attivi dell'organismo ad appropriarsi per distruggerle, parti od elementi sia appartenenti all'organismo medesimo, sia estranee, le quali o perchè morte o perchè inattive, o perchè dotate di azione specificamente deleteria (microrganismi) possono riuscire dannose. La graduale distruzione a cui le parti inglobate, non esclusi i microrganismi, vanno incontro quando però questi non acquistino il sopravvento rispetto ai fagociti, avverrebbe per effetto di vera azione digerente esercitata dal protoplasma inglobante (digestione intracellulare).

Se trattisi propriamente di una *digestione intracellulare*, funzione che,

(1) I numerosi studi pubblicati da Metschnikoff per sviluppare le sue teorie del fagoticismo, vennero dallo stesso autore riassunti nella seguente memoria: « Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes ». *Annales de l'Institut, Pasteur*, 1888. Veggasi inoltre la seguente esposizione riassuntiva del dott. R. Fusari: « La digestione intracellulare negli organismi e la sua importanza nella patologia ». (*Gazzetta degli Ospedali*, n. 39, 40, 41, 1887).

riguardo ai nostri globuli bianchi, sarebbe espressione di una proprietà filogenetica da riferirsi geneologicamente alla vera digestione intracellulare riconosciuta nei protozoi amebiformi, se e fino a qual punto sia fondata la dottrina secondo la quale la ragione dell'immunità naturale od acquisita, ad es. mediante gli innesti preventivi, dovrebbe essere ricercata nella maggiore o minore attività e capacità digerente dei fagociti e nella capacità che essi hanno di avere il sopravvento sui microrganismi invasori, son questioni che parmi non sia il caso di discutere ora, nè certo potrebbero essere risolte col materiale di cui io posso disporre. E parmi abbia pure un valore secondario la discussione intorno al concetto teleologico che i fatti dianzi ricordati debbansi considerare quali manifestazioni della lotta per l'esistenza. Attenendomi alle mie osservazioni sull'infezione malarica, mi basta rilevare come anche nello svolgimento dei processi, che caratterizzano tale malattia, il fagocitismo abbia una parte caratteristica e costante, compiendosi quale funzione regolarmente periodica di alcuni elementi, funzione che ha per risultato la distruzione non soltanto del prodotto di ricambio materiale degli specifici microrganismi malarici (melanina), ma altresì di molti fra gli stessi microrganismi.

Devo qui subito rilevare, che nemmeno rispetto all'infezione malarica è nuova la conoscenza dei fatti riferibili al fagocitismo.

Senza mettere in conto le osservazioni di Frerichs (1), di Griesinger (2), di Arnstein (3), di Kelsch (4) le quali, mentre risalgono ad un'epoca che precede quella caratterizzata dalle nuove conquiste intorno alla natura del veleno malarico, concernono il solo pigmento, è dovere ricordare che Laveran — lo scopritore delle forme parassitarie intorno alle quali ora più specialmente si discute, — sin dal 1880, nel dar conto delle sue ricerche, fra i reperti caratteristici della malaria annoverava la presenza nel sangue

(1) FRERICHS. Clinica delle malattie del fegato. — Napoli, 1867.

(2) GRIESINGER. Traité des maladies infectieuses, trad. franc., 2a ediz. Paris, 1877, pag. 44.

(3) ARNSTEIN. Bemerkungen über melanemie und melanose. — Archivi di Virchow, vol. 61.

(4) KELSCH. Contribution a l'anatomie phathologique des maladies palustres endemiques. — Observations sur l'anemie, la mélanemie et la melanose palustre. — *Archives de Physiol. nor. et path.*, t. 2.

« speciamente dopo i parossismi febbrili » di leucociti contenenti granuli di pigmento o leucociti melaniferi dai quali egli rilevava il facile differenziamento rispetto ai « corpi ialini pigmentati » pure esistenti nel sangue dei malarici.

E di tal fatto Laveran dava una giusta interpretazione mettendolo in rapporto coi noti esperimenti sulla inglobazione dei granuli di cinabro injettati nel circolo e ammettendo che il pigmento fosse lasciato libero per effetto della disgregazione dei parassiti malarici.

A quest'ordine di fatti si riferisce l'osservazione di Marchiafava e Celli della presenza nel sangue in taluni casi gravi di infezione malarica di « cellule bianche globulifere (cioè contenenti globuli rossi talora con corpi pigmentati) o pigmentifere » (1).

Se non che fino ad ora si è trattato di osservazioni staccate, quasi incidentali, non già della verifica di una vera e regolare funzione dei globuli bianchi legata al tipico andamento dei processi malarici od eventualmente destinata ad influire su di essi.

A questo speciale intendimento furono invece dirette talune osservazioni contenute nella seconda fra le comunicazioni sull'infezione malarica che io ebbi l'onore di fare a questa Società (2). Infatti, rilevato il fatto, da me accertato, della presenza nel sangue circolante di globuli bianchi contenenti dei microrganismi malarici pigmentati, talora ben conservati, talora in istato di disgregazione, dichiarava che « avendo io verificato quel reperto specialmente nel periodo nel quale l'infezione andava spontaneamente e rapidamente estinguendosi, parevami non infondata la supposizione che il fatto medesimo rappresentasse uno degli elementi da mettersi in conto per spiegare lo spontaneo estinguersi dell'infezione malarica ».

Successivamente Metschnikoff, nello sviluppare la sua tesi generale

---

(1) MARCHIAFAVA e CELLI. Sulle alterazioni dei globuli rossi nella infezione malarica. Memorie della regia Accademia dei Lincei, 1883-1884.

DETTI. Nuove ricerche sulla infezione malarica. Archivio per le scienze mediche, vol. IX, 1886.

(2) C. GOLGI. Ancora sulla infezione malarica. Comunicazione fatta alla Società medico-chirurgica di Pavia nell'adunanza del 5 giugno 1886 — *Gazzetta degli Ospedali*, n. 53, 1886. — V. queste « Opera omnia », pag. 1013.

sull'importanza e significato del fagocitismo, mise in conto anche le mie osservazioni, ed appoggiandosi su tre osservazioni proprie, dichiarava di aver potuto convincersi di un'azione spiccatissima dei fagociti anche nelle febbri malariche, ed asseriva essere sopratutto i macrofagi della milza e del fegato che compiono quella funzione. Vero è però che nel rapporto della malaria le osservazioni di Metschnikoff hanno un significato più dottrinale che di un nuovo contingente di studi; egli non verificava il fagocitismo nel sangue circolante, ma nel cadavere senza dire che l'interpretazione che egli dà del modo di formarsi dei cumuli di pigmento è evidentemente inesatto.

Nello speciale riguardo dell'infezione malarica ben più interessanti e dimostrative sono le osservazioni di fagocitismo riferite da Guarnieri (1), Marchiafava e Celli (2); i quali in base alle stesse osservazioni, fatte sul fegato, anatomicamente studiato dal primo, e nei preparati di sangue appartenente a febbricitanti dai secondi, non esitavano ad applicare incondizionatamente le dottrine di Metschnikoff descrivendo « quale vera lotta fra i plasmodî e i globuli bianchi » il modo con cui nel campo microscopico un globulo bianco riesciva ad inglobare e disgregare un plasmodio pigmentato libero.

Durante lo studio dei casi di malaria occorsimi negli scorsi mesi, io ho richiamato l'attenzione anche sulla parte che spetta ai globuli bianchi sullo svolgimento del processo morboso e così, mentre riconfermava le precedenti osservazioni circa la probabile influenza del fagocitismo sullo spontaneo estinguersi dell'infezione (e questo nel nostro ospedale è il caso ordinario rispetto alle febbri provenienti dal contado) poteva verificare altre particolarità meritevoli d'essere registrate, e che coordinate con altri dati permettono di formulare la seguente legge: « Il fagocitismo è processo che svolgesi periodicamente quale regolare funzione dei globuli bianchi, funzione che si compie con precisabili modalità in corrispondenza

(1) Dott. GIUSEPPE GUARNIERI. Ricerche sulle alterazioni del fegato nella infezione da malaria. *Atti della R. Accademia medica di Roma*. Serie II, vol. III, 1887.

(2) E. MARCHIAFAVA ed A. CELLI. Sulla infezione malarica. *Atti della R. Accademia medica di Roma*. Serie II, vol. III, 1887.

di determinate fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici ed in determinati periodi di ciascun accesso febbrile ».

In relazione col decorso delle febbri intermittenti, il periodo nel quale, esaminando il sangue circolante, si possono sorprendere le manifestazioni del fagocitismo incomincia con l'insorgere dell'accesso, apparisce più spiccato a 3 o 4 ore da tale insorgenza (e qui si presenta ovvia la supposizione che sullo sviluppo del fagocitismo influisca lo stesso processo febbrile, nel senso che l'elevarsi della temperatura del sangue renda più vivaci i movimenti ameboidi dei globuli bianchi), termina alcune ore dopo la fine dell'accesso medesimo: — trattasi di un periodo di 8 a 12 ore; però durante questo periodo circa il modo di presentarsi delle forme fagocitarie notansi differenze, la cui regola di successione costituisce altra fra le note caratteristiche del processo.

Siccome il periodo di insorgenza degli accessi coincide con la maturazione e segmentazione delle forme malariche (con qualche precedenza di tali fasi) così nel detto periodo accade di poter sorprendere globuli bianchi contenenti tanto intere forme malariche in procinto di segmentarsi (forme a margherita od a rosetta) o già disgregate (globetti allontanati dalla corrispondente massa pigmentale e sparsi entro il protoplasma dei globuli bianchi), quanto isolate masse di pigmento (uniche o parecchie entro un solo globulo bianco), masse che, rimaste libere dopo il compimento della segmentazione, vennero allora inglobate dai globuli bianchi.

I globuli bianchi *melaniferi* sono sempre in numero di gran lunga maggiore dei *plasmodiiferi,* sempre però e questi e quelli nel sangue circolante sono scarsi, anzi i secondi si possono riscontrare con certa facilità soltanto nei casi di infezioni molto intense.

L'azione dissolvente o digerente del protoplasma dei globuli bianchi sul pigmento e sulle forme malariche non tarda a manifestarsi svolgendosi entro un limitato numero di ore; e l'espressione di azione siffatta si ha nelle graduali trasformazioni che, ripetendo a brevi intervalli l'esame del sangue si possono verificare nelle sostanze inglobate; così è che mentre nel principio del periodo fagocitario incontransi globuli bianchi con forme malariche intere o in via di segmentazione, identiche a quelle che nello stesso periodo incontransi libere, oppure con globi melanici identici a quelli che stanno nel mezzo delle forme malariche mature, nelle ore successive, invece, incontransi globuli contenenti le stesse forme in

istato di disgregazione sempre più avanzata fino a ridursi allo stato di finissime granulazioni di pigmento. Dopo 10-12 ore, compiuta la distruzione dei materiali inglobati, le forme fagocitarie spariscono, per ripresentarsi poi, destinate a subire identica evoluzione, dopo il successivo accesso.

Nelle febbri quartana e terzana tipiche, la scena ripetesi entro un periodo così ben determinato e con tale regolarità, che, facendo l'esame dei precisi periodi suindicati, si può sempre avere la certezza di scoprire qualcuna delle forme in discorso; anzi questa legge costituisce altro fra i dati in base ai quali, col solo esame del sangue, possiamo giudicare essere preesistito ed approssimativamente da quante ore un accesso febbrile.

Nelle febbri intermittenti, duplicate o triplicate od irregolari, in relazione col più vicino ripetersi degli accessi e del succedersi e sovrapporsi irregolare delle fasi, naturalmente anche le manifestazioni fagocitarie perdono il carattere di regolare periodicità, di modo che il giudizio di cui sopra può diventare assai difficile.

Il significato della accertata presenza di attive forme malariche entro i globuli bianchi e della distruzione periodicamente regolare e costante che di un cospicuo numero di esse si compie, non può sfuggire a nessuno.

Infatti è troppo evidente che se tutti i parassiti malarici periodicamente arrivanti a maturazione (in capo a 2 giorni nelle terzane, a 3 giorni nelle quartane) completassero invariabilmente il loro ciclo in modo che tutti gli 8-12 e più giovani plasmodî risultanti dalla segmentazione dovessero invadere altrettanti globuli rossi per ricominciare infatti il ciclo, è troppo evidente, dico, che la regola sarebbe che ogni febbre intermittente malarica dovrebbe progressivamente aggravarsi, sì da trasformarsi in perniciosa. Invece accade che, in corrispondenza di ciascun accesso, e forse, almeno in parte, per effetto della stessa temperatura febbrile, i globuli bianchi provvedono alla distruzione di un cospicuo numero di parassiti, tanto che, massime se l' attività dei globuli è favorita dalla buona alimentazione nel nostro ambiente il caso più comune è che l' infezione vada progressivamente estinguendosi [1].

---

[1] Studiando l'azione fagocitaria dei globuli bianchi delle rane rispetto al *bacillus subtilis*, Gallemaerts ha potuto verificare che lo stato generale di nutrizione ha

Riguardo alla diffusione e grado con cui il processo fagocitario svolgesi nell'organismo, si presenta ovvia la supposizione che quello che noi possiamo dimostrare nel sangue circolante, non sia che un piccolo lato di tutto il quadro, in misura ben più pronunciata avverandosi esso nella milza, midollo delle ossa e forse nel fegato. Rispetto alla milza questa supposizione certamente corrisponde al vero; infatti una serie di punture spleniche da me eseguite in corrispondenza dei diversi periodi degli accessi febbrili, ed anche durante l'apiressia, mi ha fornita l'opportunità di verificare che, sopratutto in corrispondenza delle fasi iniziali degli accessi nella polpa splenica le varie forme fagocitarie di regola sono in proporzione di gran lunga maggiore che nel sangue circolante, e che veramente spesso vi abbondano le grandi cellule contenenti cospicuo numero di globi melanici. Quanto al fegato invece, l'unico caso di puntura all'uopo eseguita nell'inizio di un accesso, certo, non mi autorizzerebbe ad ammettere che in tale organo i parassiti malarici s'accumulino in misura eccezionale; se non che trattandosi di una sola osservazione non potrei escludere che con le punture io non abbia assorbito che puro sangue. Solo per induzione si potrebbe parlare del midollo delle ossa, trattandosi di organo sottraentesi all'osservazione clinica.

Altro punto che ebbi desiderio di rischiarare è quello se la chinina eserciti una qualsiasi influenza sullo svolgersi del fagocitismo. In proposito a priori potrebbero farsi due supposizioni, ambedue razionali, sebbene opposte. — L'una che analogamente a quanto accade nello spontaneo estinguersi dell'infezione, la guarigione provocata dalla chinina sia per avventura favorita da un aumento dell'attività fagocitaria dei globuli bianchi, dal che potrebbe derivare una rapida distruzione dei parassiti malarici; l'altra avente il suo fondamento nelle note esperienze di Binz intorno all'azione paralizzante della chinina nei movimenti ameboidi dei

una grande influenza sulla intensità e rapidità del processo. Nelle rane la cui nutrizione era assai difettosa, perchè conservate da parecchi mesi nella stagione invernale, vide che, come i movimenti del protoplasma dei globuli bianchi erano molto più lenti, molto meno spiccati erano i fenomeni fagocitarii, che nelle rane ben nutrite. (D. E. Galmaerts « De l'absorption du bacillus subtilis par les globules blancs. ». *Bulletin de l'Academie de Bruxelles*, 1887).

globuli bianchi, che viceversa, per effetto della chinina il fagocitismo sia abolito o scemato.

Le osservazioni che, con questo speciale obbiettivo ho potuto fare, non mi concedono di pronunciarmi decisamente in favore della seconda supposizione avendo potuto sorprendere delle classiche forme fagocitarie anche durante l'azione della chinina; sembrami ad ogni modo di poter dire che sotto l' influenza di questo farmaco il fagocitismo sia stato in diminuzione e che per ciò al farmaco medesimo — nelle dosi ordinarie — si possa in realtà attribuire per lo meno una temporanea azione alcun poco inibitiva sui movimenti ameboidi. — Devo però aggiungere che in qualche caso m'è sembrato che in seguito alle somministrazioni della chinina il fagocitismo si pronunciasse più tardi che nelle circostanze ordinarie.

È di fatto assai verosimile che l'azione fagocitaria dei globuli bianchi entri in iscena dopo l'uccisione dei parassiti malarici fatta dalla chinina, ma su questo punto le mie osservazioni sono molto incomplete tanto da dover deplorare che la mancanza del materiale di studio non mi abbia concesso di girare attorno all' argomento nel modo che avrei desiderato.

Una nuova questione, che a proposito del fagocitismo in generale venne recentemente sollevata [1] ed è questione che ha un appiglio in altre controversie riguardanti il significato teleologico da Metschnikoff attribuito al fagocitismo (lotta per l'esistenza fra cellule e parassiti) è se i globuli bianchi possano appropriarsi soltanto i microorganismi morti o che stanno per morire, sicchè i primi, secondo l'espressione di Weigert, fungono soltanto da « crematorî », oppure se i globuli bianchi, come crede Metschnikoff, possano assalire e divorare anche i microrganismi viventi.

Il reperto da me registrato di globuli bianchi contenenti plasmodî

[1] V. su questa e le precedenti questioni i seguenti lavori; C. Weigert (*Fortschritte der Medicin*, 1887, n, 22). J. Christmas-Dirckinck Homfeld. Ueber Immunität und Phagocitose. (*Fortschritte der Medicin*, 1887, n. 13). El., Metschnikoff. Kritische Bemerkungen über Aufsatz des Herrn. I. v. Chistmas-Dirckinck-Homfeld « über Immunität und Phagocytose (*Fortschritte der med.*, 1887, n. 17). — V. sullo stesso argomento le note di Weigert e di Metschnikoff nel n. 2 dei *Fortschritte der med.* 1888.

maturi e che entro lo stesso protoplasma globulare effettuano il processo di segmentazione, evidentemente è favorevole alla opinione di Metschnikoff; io però accerto il fatto senza voler entrare punto in controversia teleologica, la quale, secondo il mio modo di vedere non ha soluzione obiettiva possibile.

XX.

INTORNO AL PRETESO « *BACILLUS MALARIAE* » DI KLEBS, TOMMASI-CRUDELI E SCHIAVUZZI

(ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE, VOL. XIII, 1889) *

I.

Annunzio di importanza veramente eccezionale dava il prof. Tommasi-Crudeli alla R. Accademia dei Lincei, nella sua adunanza del 4 aprile 1886:

Dall' aria dei dintorni malarici di Pola d' Istria, il Dott. Bernardino Schiavuzzi aveva ottenuto la coltura pura di uno schizomicete bacillare, assolutamente identico al bacillo che lo stesso Tommasi-Crudeli e Klebs avevano precedentemente descritto col nome di *bacillus malariae.*

I preparati che nel fare l' importante comunicazione venivano dal Tommasi-Crudeli presentati ai Lincei, stavano a prova dell'asserita identità. Però lo stesso Prof. Tommasi-Crudeli assennatamente rilevava, che, se non poteva esservi dubbio sulla identità morfologica del bacillo di Schiavuzzi con quello precedentemente descritto come rappresentante del fermento malarico, pel coronamento della dimostrazione che l'annunciato bacillo di Pola fosse veramente il *bacillus malariae*, mancava la dimostrazione della sua specificità patogenica.

« Se si arriverà a produrre per mezzo dello schizomicete isolato da Schiavuzzi », così pronunciavasi il Prof. Tommasi-Crudeli, « le febbri che abbiano tutte le caratteristiche cliniche ed anatomiche delle febbri da malaria, la questione etiologica potrà considerarsi come risoluta ». *(Rendiconti della R. Accademia dei Lincei).*

---

* Comunicazione fatta alla Società medica di Pavia, 14 luglio 1888.

Non corrispondono all' assennato riserbo contenuto in questa prima parte della comunicazione, le osservazioni che il Prof. Tommasi-Crudeli nella stessa adunanza ha voluto fare in aggiunta; per es., che i corpi ameboidi descritti da Marchiafava e Celli e che gli stessi supposero di natura parassitaria, altro non fossero che l' espressione di una degenerazione del protoplasma dei globuli rossi......; nè esser fatto che possa sorprendere quello dei movimenti ameboidi, giacchè « *ogni qualvolta* il protoplasma dei globuli rossi soggiace ad una metamorfosi regressiva graduale, esso acquista una motilità più o meno manifesta e talvolta ragguardevolissima ».....; che « in *molti stati febbrili* il protoplasma dei globuli rossi si distrugge, convertendosi in lunghi filamenti incolori i quali hanno movimenti vivacissimi e nuotano nel plasma del sangue, flagellando o spostando i globuli rossi ancora intatti ».

Da chi fosse stata fornita la dimostrazione che le forme ameboidi, descritte da Marchiafava e Celli, altro non fossero che un'espressione della degenerazione dei globuli rossi, il Prof. Tommasi-Crudeli certo non avrebbe potuto dirlo, giacchè, fino allora, nessuno aveva pur pensato di accingersi a siffatta dimostrazione. È bensì vero che al Congresso Medico Internazionale di Copenaghen, tenutosi nel 1884, il Prof. Tommasi-Crudeli aveva espresso l'opinione che le alterazioni del sangue dei malarici, nel precedente anno descritte da Marchiafava e Celli, si dovessero interpretare quali manifestazioni di un processo degenerativo; ma trattossi semplicemente di un'opinione personale o di un' ipotesi alla quale, evidentemente non potevasi attribuire il significato di una dimostrazione.

Quali sieno gli *stati febbrili* nei quali dovrebbe essere così facile verificare la distruzione dei globuli rossi e la loro conversione in mobili filamenti, Tommasi-Crudeli nemmeno avrebbe potuto farcelo sapere; nè io potrei supporre egli abbia pensato di assimilare le condizioni in cui i globuli rossi possono trovarsi nel sangue circolante dei febbricitanti, con quelle dei noti sperimenti di Schultze. D'altra parte è notorio che le caratteristiche alterazioni dei globuli rossi nei malarici ancora più che durante la febbre lieve o mediocre od alta, si trovano nell' apiressia (su ciò che puossi riscontrare nei diversi periodi delle febbri intermittenti, io ho ripetutamente richiamata l'attenzione dei patologi); mentre la formazione dei filamenti mobili derivanti dalla decomposizione dei globuli rossi, secondo i noti sperimenti di Schultze, ha luogo quando nei preparati di sangue

fuori dell'organismo la temperatura è artificialmente portata a 52 C. [1] (non a 42°-48° C., come a Tommasi-Crudeli è piaciuto di scrivere nella nota) [2].

E molto meno avrebbe potuto appoggiare l'asserzione sua che movimenti ameboidi, simili a quelli verificati nel così detto *plasmodium malariae,* si possano parimenti verificare *ogni qualvolta* il protoplasma dei globuli rossi soggiace ad una metamorfosi regressiva.

Ma se poco addicentisi al riserbo scientifico parvero i giudizî espressi nelle righe qui ricordate, ancora meno giustificabili ne si presentano altri giudizî ed asserzioni esistenti in una successiva nota ai Lincei, per es.: che la segmentazione dei parassiti malarici « descritta da Golgi » (segmentazione che a lui piacque di tradurre come formazione di un *detrito granulare*) « si vede frequentissimo nei globuli rossi del sangue quando si disorganizzano, anche se vengono disorganizzati da un'azione violenta, quale è quella che esercitano su di essi le scariche elettriche »; e per meglio precisare, il Tommasi-Crudeli, non si è peritato ad asserire, che la mia figura rappresentante l'inizio del processo di segmentazione dei parassiti malarici « trova il suo esatto parallelo nella figura 3ª di Rollet che rappresenta il primo effetto di una scarica elettrica nel globulo rosso del sangue della rana »! (*Rendiconti della R. Accademia dei Lincei*, seduta del 2 maggio 1886).

Davvero che nel leggere asserzioni come queste, si è obbligati a credere, che, lungi dall'aver studiato nel vero i fatti sui quali si pronunciava, il Prof. Tommasi-Crudeli non si è nemmeno preso la briga di fare un riscontro delle figure mie con quelle di Rollet!

*

Se non che, tutto questo non rappresenta che un preludio nello svolgimento della controversia.

---

(1) *Archiv. für mikroskopische Anatomie*, vol. I, pag. 26, 1865.

(2) L'errore è tanto grave, e di tal natura da cambiare rilevantemente il valore dell'argomentazione, che, parmi, avrebbe meritato, da parte dell'autore, una correzione in qualcuna delle note da lui successivamente pubblicate.

Devo ora soggiungere che quanto vi era di incompleto riguardo al significato della comunicazione fatta nell'aprile, parve trovasse il suo completamento nel seguente nuovo annuncio, che, il 5 dicembre di quell'anno, lo stesso Prof. Tommasi-Crudeli faceva all'Accademia dei Lincei.

Il bacillo dell'atmosfera malarica di Pola, già riconosciuto morfologicamente identico al così detto *bacillus malariae*, ed ottenuto in coltura pura da Schiavuzzi, nelle mani di questi « s' è dimostrato veramente capace di produrre, nei conigli, febbri aventi tutte le caratteristiche delle febbri di malaria; e negli animali infettati mediante colture purissime di quel bacillo, i globuli rossi del sangue subiscono quelle alterazioni che Marchiafava e Celli hanno descritto come caratteristiche dell'infezione malarica » *(Rend. della R. Accademia dei Lincei)*.

Dall'intonazione dei giudizî precedenti di Tommasi-Crudeli si può facilmente argomentare quali dovrebbero essere i suoi giudizî nuovi, dopo l'annuncio qui accennato e più ancora dopochè un autorevole osservatore parve aver dimostrato che le alterazioni dei globuli rossi giudicate caratteristiche della malaria, si possano, quando si voglia, con espedienti semplicissimi, artificialmente riprodurre.

Di plasmodî della malaria non doversi più parlare, così proclamava Tommasi-Crudeli, essere espressione di *infatuazione* quanto in Italia e fuori era stato scritto a proposito del così detto plasmode; infine la questione della natura delle alterazioni da Marchiafava-Celli e Golgi giudicate caratteristiche della malaria, *essere ormai risoluta, brillantemente risoluta* (*Rend. della R. Acc. dei Lincei*, seduta del 1° maggio 1887).

A questo punto è pur necessario io dichiari, che se tutte codeste proclamazioni e l' eco da esse derivata, han potuto in me suscitare un sentimento di tristezza, pel tono con cui eran fatte, non valsero però mai a far entrare la più tenue ombra nel campo delle mie convinzioni.

Nè mi son commosso di più, quando lessi che il botanico di Breslau, Ferdinando Cohn, in una relazione tenuta nel giugno 1887 presso la Schlesichen Gesellschaft für vaterlandische Cultur, asseriva che, in seguito a soggiorno in Pola, aveva potuto verificare l' esattezza delle esperienze di Schiavuzzi e dichiarandole decisive nella questione, s'impegnava di pubblicarle nell'autorevole periodico, *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, da lui diretto.

Egli è che le mie convinzioni erano appoggiate, non già su dati dottrinali o sopra verifiche fatte alla leggera, ma su centinaia di osservazioni con scrupolosa cura raccolte ed insistentemente controllate e che qui e altrove (ho fatto osservazioni, non soltanto a Pavia, ma anche nella maremma toscana, ed in diverse località malariche della Sardegna) io aveva l'opportunità di riconfermare e far constatare ai colleghi l'esistenza e l'esattezza delle leggi, che ebbi la fortuna di verificare, sia intorno allo sviluppo dei parassiti malarici, sia riguardo alla corrispondenza del ciclo evolutivo di essi col ritorno degli accessi febbrili.

Riguardo alle constatazioni di Cohn, trovai facile darmene ragione, non essendo punto strano che un cultore della biologia vegetale abbia potuto credere le oscillazioni termiche presentate da Schiavuzzi, espressione di accessi di terzana o quartana, mentre, a quel grado, nei conigli, sono invece oscillazioni perfettamente normali. — Se erano presentate come patologiche da medici, come potevano non essere giudicate tali da un botanico?

Per egual ragione non potè recarmi sorpresa che lo stesso Cohn giudicasse corrispondenti alle alterazioni malariche, le alterazioni dei globuli rossi rappresentate da semplici spazi chiari o da altre deformazioni diverse (quelle riprodotte nelle figure di Schiavuzzi) come sempre si riscontrano anche nel sangue dei conigli sani. Egli non sarebbesi certamente a quel modo pronunciato, se qualche volta avesse veduto forme malariche vere. Però da uno scienziato di grande merito, quale è il Cohn, era da aspettarsi maggior cautela di giudizio in cose di non stretta sua competenza.

Infine, chi abbia per unico obbiettivo della ricerca, la conoscenza dei fatti, lungi dal sentirsi turbato pei non ponderati giudizî, che dovetti menzionare, dallo svolgersi delle controversie intorno alla natura dell'infezione malarica, non poteva che ritrarre argomento di soddisfazione: i risultati dei nuovi studi sulla malaria sonosi diffusi con rapidità corrispondente al valore ad essi attribuito, ed ora può ben dirsi che i risultati medesimi sono accettati quale sicuro patrimonio della scienza da tutti quei patologi, che, seguendo attivamente i progressi di essa, usano studiare le questioni col controllo dei fatti: dato il giusto indirizzo, quanti han voluto, poterono verificare i caratteristici reperti della malaria; ora anzi, perfino accade che taluni osservatori, punto scrupolosi di tener

conto nei lavori altrui, ridescrivono come nuovi fatti da tempo conosciuti [1].

Se non che, di fronte alle insistenti e recise contestazioni delle nuove conoscenze, ed alle altrettanto recise affermazioni di fatti contrarî, io non potevo non sentire il dovere di verificare, per mio conto, il valore delle contestazioni medesime. E poichè il perno della questione ormai era rappresentato dai risultati delle esperienze di Schiavuzzi col bacillo da lui isolato dall'aria dei dintorni di Pola, stimai conveniente rivolgermi allo stesso dott. Schiavuzzi, affine di ottenere una *autentica* coltura del bacillo in questione.

Il dott. Schiavuzzi, con una cortesia della quale gli rendo grazie, ha prontamente soddisfatto la mia richiesta inviandomi una coltura in agar del bacillo da lui e da Tommasi-Crudeli battezzato come *bacillus malariae*.

È superfluo il dire che appena venuto in possesso della preziosa coltura, senza frapporre indugio, intrapresi le osservazioni di controllo; ma dopo i primi risultati, dei quali darò conto in seguito, giudicai di doverle sospendere, perchè, trattandosi di esperienze di controllo, parvemi precetto elementare mettermi con esattezza nelle condizioni sperimentali seguìte dallo Schiavuzzi, il cui lavoro, fino allora, era soltanto preannunciato.

Finalmente il già famoso lavoro, preannunciato all'Accademia dei Lincei fino dal 4 aprile 1886, fatto argomento di un nuovo preannunzio il 5 dicembre dello stesso anno, ancora una volta preannunciato da Cohn nel giugno 1887, è comparso nell'aprile di quest'anno; ed era ancora il prof. Tommasi-Crudeli che lo presentava ai Lincei all'8 di detto mese [2].

Ed ecco un brano dei commenti che accompagnarono la presentazione:

« ..... Nella figura 5ª della tavola corredante la pubblicazione, sono raffigurate le degenerazioni subìte dai globuli rossi del sangue negli animali inoculati col *bacillus malariae;* degenerazioni che erano state inter-

---

(1) Per es. Councilman recentemente descrisse il ciclo evolutivo dei parassiti malarici, che già da tre anni venne, con maggior esattezza, da me descritto.

(2) Dott. BERNARDO SCHIAVUZZI. Untersuchungen über die Malaria in Pola. Sonderabdruck aus: *Beiträge zur Biologie der Pflanzen* herausgegeben von Dr Ferdinand Cohn. Editore J. U. Kern in Breslau, 1888.

pretate da insigni patologi italiani ed esteri come rappresentanti lo sviluppo di un parassita animale nell'interno di quegli elementi. Questo preteso parassita..... *non esiste*. Se ne riproducono *tutte* le forme che lo simulano, a volontà, ogniqualvolta si fanno morire lentamente i globuli rossi del sangue in una cavità chiusa del corpo dei mammiferi o degli uccelli..... Sarebbe desiderabile che la convinzione, essere la causa della malaria riposta nel *bacillus malariae*, si faccia rapidamente strada nel mondo scientifico, onde riparare, in parte almeno, alla *perdita di tempo prezioso* che si è fatto, spendendo nove anni in *sterili controversie* morfologiche ».

Io devo ancora alla cortesia del dott. Schiavuzzi, se, verso la metà del maggio u. s. ho potuto alla mia volta venir in possesso della tanto aspettata pubblicazione sulla malaria di Pola.

Se raramente verificossi il caso di tanta aspettazione preliminare, creata per un lavoro scientifico in corso, non meno raramente credo sia avvenuto che la delusione pel contenuto del lavoro sia stata così completa come quella derivata dalla lettura di questo sulla malaria di Pola.

A giustificare questa mia dichiarazione, basterebbe un breve esame critico della memoria; tuttavia, alle osservazioni critiche, io intendo far seguire anche una documentazione colle esperienze di controllo che ho dianzi accennate.

Qual era il còmpito che doveva prefiggersi il dott. Schiavuzzi colle ricerche intraprese? — Eccolo, secondo le stesse sue parole, che son pur quelle del prof. Tommasi-Crudeli: « dimostrare che coll'inoculazione del *bacillus malariae* si possono produrre delle febbri presentanti tutti i caratteri clinici ed anatomici delle febbri di malaria ».

In qual modo l'autore abbia soddisfatto quel còmpito, può esser detto in poche righe, giacchè, riguardo all'azione patogenica del supposto *bacillus malariae,* il corredo sperimentale di documentazione, in verità, sarebbe inferiore all'aspettazione, anche se questa fosse stata negativa.

Trattasi di un esperimento eseguito a circa un mese di distanza in due diversi conigli: totale conigli N. 2, esperimenti N. 4.

In seguito all' injezione della coltura pura del suo bacillo, l'A. fece metodiche misurazioni della temperatura rettale nei detti due conigli; e avendo verificato che giornalmente (nelle ore antimeridiane) avvenivano remissioni di alcuni decimi di grado, con certe irregolarità nell'andamento (qualche maggior aumento ora al 4°, ora al 5° giorno, con molta inge-

nuità, l'A. da ciò deduce l'esistenza di febbri intermittenti col tipo di quotidiana o di terzana. Il dott. Schiavuzzi osserva bensì che l'esperimento venne intorbidato dallo sviluppo di ascessi od anche di gangrena nel luogo dell'injezione, ma non per questo, egli sentesi meno sicuro di identificare le curve termometriche dei suoi due conigli, con quelle delle febbri malariche.

Degli stessi due animali sperimentati, l'A. esaminava il sangue, trovandovi, oltre i globuli normali, alcuni deformati « come se avessero perduto una parte del loro contenuto e alcuni altri il cui contenuto centrale era più delimitato e più splendente ». I globuli così alterati, li dichiara corrispondere alle alterazioni descritte come caratteristiche dell'infezione malarica. Vedremo appresso in qual senso depongano le figure dimostrative che corredano il lavoro.

Nel plasma sanguigno lo Schiavuzzi scopriva, insieme a rari bacilli, molte granulazioni colorantisi coll'azzurro di metilene. Per determinare la natura di questi granuli, coltivava il sangue in cellette microscopiche, e dopo 24 ore vedeva in esse brulicare dei bacilli « i quali, mediante la colorazione colla fucsina, dimostravansi quali veri bacilli malarici! ». E con ciò egli dichiara fino all'evidenza dimostrato « che i granuli altro non erano che le spore del *bacillus malariae* ».

Eguale sviluppo di *bacilli malarici* otteneva coltivando il succo splenico e quello delle ghiandole linfatiche addominali.

Uccisi i due conigli ed esaminatane la milza, risultava che questa aveva, nell'uno, dimensione maggiore, nell'altro, dimensione minore in confronto della milza di un coniglio sano.

Per le dettagliate conclusioni delle sue ricerche, lo Schiavuzzi si riferisce a quelle precedentemente formulate dal prof. Tommasi-Crudeli nella nota da questi presentata ai Lincei nella seduta dell'8 dicembre.

Dopo aver testualmente riportata tale nota, l'A. chiude la parte sperimentale del suo lavoro con questa sorprendente conclusione: « *L'Accademia dei Lincei in Roma ha quindi confermate le mie ipotesi, e crede che da me sia stata fornita la dimostrazione che l'unica causa della malaria è il* BACILLUS MALARIAE *trovato da Klebs e da Tommasi-Crudeli* ».

Se questa conclusione sia abbastanza giustificata dalle seguenti frasi scritte da Tommasi-Crudeli allo Schiavuzzi « *io credo, e con me credono i più competenti dell'Accademia dei Lincei, che ella abbia risolta la questione*

della malaria » lascio ai *più competenti* di cui è qui parola il decidere; per mio conto, riaffermandomi di opinione diametralmente contraria, alle conclusioni di Schiavuzzi-Tommasi-Crudeli contrappongo le osservazioni ed i dati seguenti:

II.

Ci troviamo adunque in presenza dell'asserzione del dott. Schiavuzzi, insistentemente e con studiata solennità convalidata dal prof. Tommasi-Crudeli, che il bacillo dell'aria di Pola, inoculato nei conigli, in essi produce « delle febbri presentanti tutti i caratteri *clinici* ed *anatomici* delle febbri di malaria ».

Volendo un po' da vicino analizzare il valore di codeste asserzioni, mi occuperò innanzi tutto dei *dati clinici*, i quali, riguardo ai due conigli sperimentati dallo Schiavuzzi, sono rappresentati:

1.° Dalle curve termiche giornaliere;

2.° Dalle alterazioni subìte dai globuli rossi del sangue.

1.° CURVE TERMICHE. — Dalle due curve grafiche, che nella tavola del lavoro di Schiavuzzi sono indicate col n. I, le quali curve però si riferiscono alla 2ª esperienza eseguita nell'altro coniglio (secondo le tabelle numeriche giornaliere, queste curve dovrebbero invece essere indicate col n. II), il dott. Schiavuzzi deduce nientemeno che quanto segue: « il 1° coniglio nei primi giorni presentava una curva termografica piuttosto irregolare, talvolta col tipo quotidiano, con maggiori aumenti di temperatura ora al quarto ora al quinto giorno, talvolta con accesso di terzana (?) — il 2° coniglio invece aveva continuamente una regolare febbre terzana, talvolta però interrotta da due quotidiane ».

Ebbene è semplicemente impossibile comprendere come il dott. Schiavuzzi sia riescito a scoprire tutte queste cose nelle sue curve, a meno che « le regolari diminuzioni di alcuni decimi di grado » della temperatura giornaliera, che egli fa rilevare, e le corrispondenti giornaliere salite di alcuni decimi, per lui rappresentino altrettanti accessi febbrili. Ma ciò è così grave che entra nei limiti dell'inverosimiglianza.

Per poter darci una ragione delle espressioni che lo Schiavuzzi ado-

pera, è pur necessario ammettere egli ignori come il coniglio appartenga a quella categoria di animali, riguardo alla cui media di normale temperatura non si può stabilire una legge precisa, e che perciò le determinazioni termiche riguardanti questo animale hanno un valore essenzialmente relativo. — Eppure, consultando qualcuno dei trattati di fisiologia più alla mano, egli avrebbe potuto apprendere essere questa un'antica ed elementare conoscenza, come avrebbe potuto accorgersi che le temperature, che figurano nella sua tavola grafica (da lui interpretata nello strano modo che abbiamo veduto) sono tutte — dico tutte — comprese nei limiti della temperatura che, da autorevoli sperimentatori, nel coniglio venne data come normale (p. es. Delaroche la mette fra i 39.60 ed i 40.00).

Ora, avendo appunto riguardo al fatto che nei conigli quanto a temperatura non esistono norme ben determinate — e nessuno che non sia affatto digiuno di pratica sperimentale può ciò ignorare — è evidente che per dare alle sue osservazioni qualche valore dimostrativo il dott. Schiavuzzi avrebbe dovuto: o eseguire una serie di osservazioni comparative in diversi conigli, oppure, nei due conigli che furono oggetto de' suoi esperimenti, render possibile un riscontro fra la temperatura dei giorni precedenti e quella dei giorni consecutivi all'injezione. Sta invece come fatto inconcepibile, che, mentre asserisce di aver tenuto un coniglio di confronto, non si è poi curato di far i riscontri di cui è qui parola.

Pertanto alle curve che il dott. Schiavuzzi ne presenta sotto il n. I, il solo rimarco che può farsi è, che, lungi dal dimostrare l'esistenza di una febbre intermittente terzana o quotidiana, com'egli dice, appariscono affatto normali, tanto che *difficilmente potrebbersi trovare, anche nei conigli incontestabilmente sani, curve termiche così regolari.*

Analoghe osservazioni si devono fare alle curve che nella tavola sono indicate col n. II (riferentisi al primo esperimento sui due conigli).

Sebbene, in ambedue i conigli, l'esperimento sia stato intorbidato dallo *sviluppo di ascessi* e da *gangrena* nel punto dell'inoculazione, tuttavia lo Schiavuzzi nelle curve medesime ha saputo scoprire l'espressione di « una febbre non evidentemente *(vorwiegend)* terzana, ma piuttosto quotidiana ».

Io mi limiterò a rilevare che in queste curve, fuori dell'andamento normale, emerge solo una salita a 41.00 (nella 1ª) ed a 41.40 (nella 2ª). — Ora, considerando la comparsa di ascessi ed insorgenza di gangrena,

che, in ambedue i casi, ebbe luogo, non credo valga la pena di discutere se quella salita, verificatasi una sol volta, abbia un valore qualsiasi rispetto alla tesi, che lo Schiavuzzi s'è prefisso di sostenere.

E qui, poichè trattasi di appurare la serietà di decantati esperimenti, parmi non sia lecito lasciar passare inosservato, come in uno degli ascessi sviluppatisi in seguito all'inoculazione, insieme al pus caseificato, lo Schiavuzzi abbia trovato dei *filamenti di un'ifomicete!*

Questo reperto da una parte, il fatto, altrimenti inesplicabile, dello sviluppo della gangrena dall'altra, senza dire dell'abbondante suppurazione avvenuta nel punto dell'innesto, sono dati più che sufficienti per autorizzare dei dubbi gravi sulla scrupolosità di metodo operatorio da parte dello Schiavuzzi; e codesti dubbi hanno un necessario riflesso sul valore delle colture di controllo del sangue e dei succhi di organi, di cui dovrò far parola in seguito.

Devo ora ritornare all'interpretazione delle curve termiche.

Sebbene il valore negativo di tali curve rispetto all'asserita azione specifica del bacillo di Schiavuzzi debba presentarsi evidente a chiunque abbia eseguito qualche esperimento, tuttavia, di fronte alle recise ed insistenti affermazioni di cui ho dato conto, parvemi dovere fare alla mia volta nei conigli una serie di osservazioni termografiche di controllo.

È superfluo il dire che, nel fare queste osservazioni, ho tenuto conto delle note circostanze — mettendomi quindi nelle condizioni di evitare le relative cause d'errore — le quali, all'infuori delle differenze di termometro, possono influire sui risultati, ad es. temperatura dell'ambiente, stato di tranquillità, od inquietudine dell'animale durante l'osservazione, precedenti movimenti, maggiore o minore altezza a cui nel retto è spinto il termometro, ecc. (1).

Posso dividere queste osservazioni nei seguenti tre gruppi:

1.° Osservazioni termografiche in conigli del tutto sani;

2.° Id. id. in conigli inoculati col bacillo di Klebs, Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi;

3.° Id. id. in conigli inoculati con una coltura pura di un microrganismo notoriamente non patogeno.

---

(1) Notoriamente da queste diverse circostanze possono derivare, non soltanto le variazioni di alcuni decimi, ma di oltre un grado.

Osservazioni termometriche nei conigli sani. — Pur sapendo che nulla contengono di nuovo, stimo di dover qui riprodurre in curve grafiche, i risultati di alcune fra queste osservazioni. Mi limiterò a tre sulle otto o dieci eseguite.

OSSERVAZIONE I. — Coniglio n. 1 — peso grammi 1100 — temperatura media dell'ambiente 25° C — (Il periodo di osservazione decorre dalla mattina del 25 alla sera del 31 luglio; le temperature sono prese quotidianamente alle 7 a., 10 a., 1 p., 5 p.).

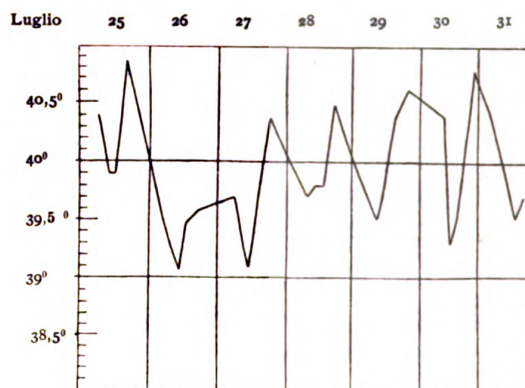



FIG. 1.

OSSERVAZIONE II. — Coniglio n. 2 — peso grammi 1200 — temperatura media dell'ambiente 14° C — (Il periodo di osservazione decorre dal mattino del 6 alla sera del 16 settembre; le temperature sono prese quotidianamente alle 7 1/2 a., 10 a., 1 p., 5 p).

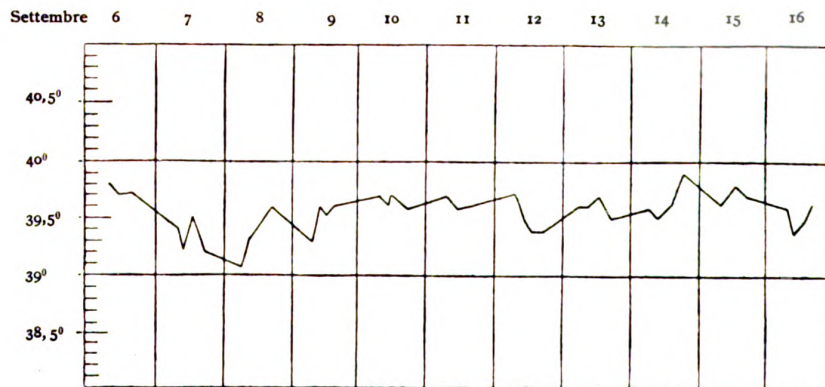



FIG. 2.

OSSERVAZIONE III. — Coniglio n. 3 — peso grammi 1300 — temperatura media dell'ambiente 20° C — (Il periodo di osservazione decorre dalla mattina del 16 alla sera del 22 luglio; le temperature sono prese quotidianamente alle 8 a., 10 a., 1 p., 5 p.).

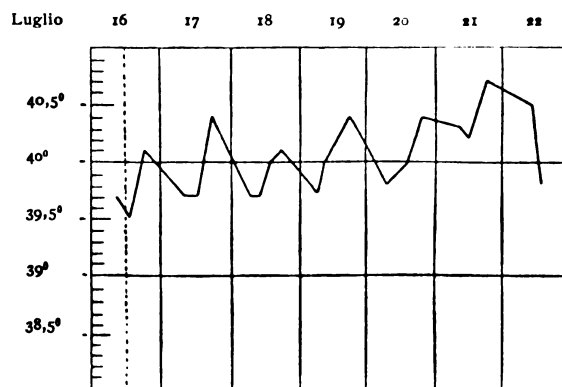



FIG. 3.

Il significato di questi dati apparisce ben chiaro; noto ad ogni modo, che leggendo cogli occhi di Schiavuzzi, dovrebbesi dire che i miei conigli erano in preda a febbri intermittenti malariche ben più spiccate che quelle dei conigli di Pola; con un po' di buon volere si potrebbe ben anco scorgere qualche volta un andamento a tipo di terzana o magari di quartana... ma i conigli erano sani!

Osservazioni termometriche in conigli inoculati col preteso Bacillus malariae. — Come già dissi, venuto in possesso di un'autentica coltura del bacillo di Klebs, Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi, mi son creduto in dovere di cimentarne alla mia volta la specificità patogenica, mediante inoculazioni nei conigli. Nel procedimento fondamentale ho preso a modello gli esperimenti di Schiavuzzi, avendo cura però (nell'intento di far emergere la reale influenza eventualmente esercitata dell'inoculazione sulla temperatura degli animali) di far precedere all'injezione della coltura, per quattro, sei, otto giorni, una serie di metodiche quotidiane misurazioni della temperatura, misurazioni eseguite con precauzioni scrupolosamente identiche a quelle seguìte nelle misurazioni successive all'inoculazione bacillare.

Fra le otto osservazioni di questo genere — i cui risultati essenzialmente concordi ho pure riprodotto in curve grafiche — per la documentazione del caso, riporterò le tre seguenti, prese affatto casualmente. Esse naturalmente esprimono il risultato complessivo:

OSSERVAZIONE IV. — Coniglio n. 6 — peso grammi 1350 — temperatura media dell'ambiente 23° C — (Il periodo di osservazione decorre dal mattino del 14 alla sera del 25 maggio; le temperature sono prese quotidianamente come nelle esperienze precedenti).

Il giorno 19 alle ore 10 ant. vennero inoculati al coniglio 3 cc. di coltura del bacillo Schiavuzzi.

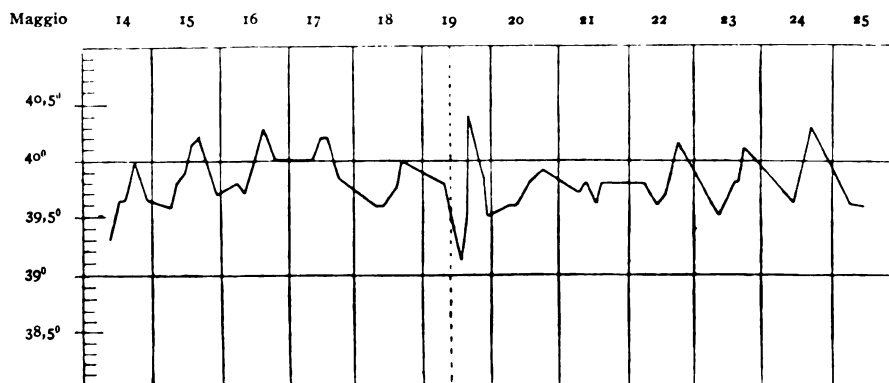



FIG. 4.

OSSERVAZIONE V. — Coniglio n. 5 (B) — peso grammi 1500 — temperatura media dell'ambiente 22° C — (Il periodo di osservazione decorre dal mattino del 18 giugno alla sera del 4 luglio; le temperature sono prese come nelle osservazioni precedenti).

Il giorno 26 giugno alle ore 9 1/4 ant. vennero inoculati 3 cc. di coltura del bacillo Schiavuzzi — (la linea punteggiata nel diagramma indica il giorno dell'iniezione).

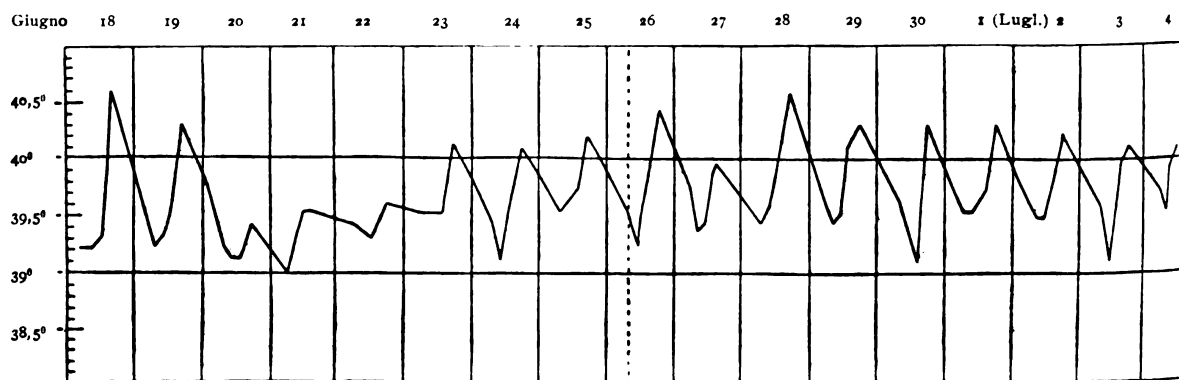



FIG. 5.

OSSERVAZIONE VI. — Coniglio n. 6 — peso grammi 1350 — temperatura media dell'ambiente 23° C — (Il periodo di osservazione decorre dalla mattina del 7 alla sera del 16 giugno; le temperature sono prese come nelle osservazioni precedenti).

Il giorno 10 alle 9 $^3/_4$ ant. vennero inoculati 3 cc. di coltura del bacillo Schiavuzzi — (la linea punteggiata nel diagramma indica il giorno dell'iniezione).

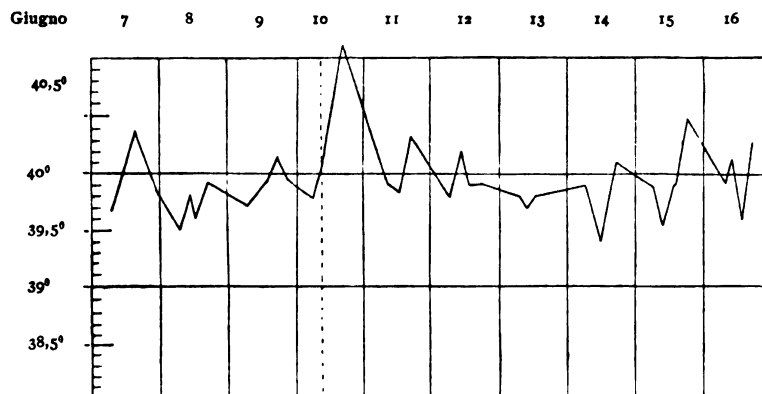



FIG. 6.

OSSERVAZIONE VII. — Coniglio n. 7 — peso grammi 1200 — temperatura dell'ambiente da 15° a 20° C — (Il periodo di osservazione decorre dal mattino del 24 settembre al mattino del 6 ottobre; le temperature sono prese come nelle osservazioni precedenti).

Il giorno 26 settembre alle ore 1 $^1/_4$ inoculazione di 3 cc. di emulsione bacillare — (la linea punteggiata nel diagramma indica il giorno dell'iniezione).

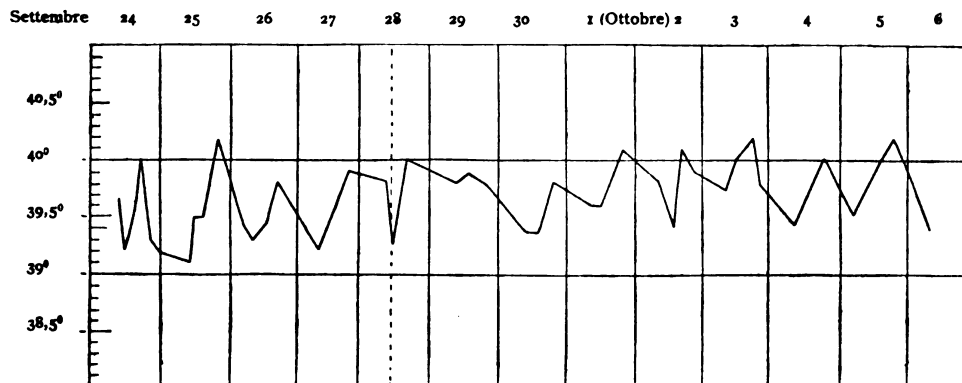



FIG. 7.

Ogni commento anche qui sarebbe superfluo, epperò soltanto rilevo, come dal confronto dei contrapposti due tratti della curva termica (quello prima e quello dopo l'inoculazione) sarebbe impossibile scoprire differenze esprimenti una legge qualsiasi. Certe differenze sono evidentemente casuali, giacchè, facendo un confronto fra le diverse curve, appariscono volta a volta eguali oscillazioni così prima, come dopo l'iniezione bacillare.

L'unico rimarco, che riguardo all'andamento delle curve termiche dei miei conigli inoculati col bacillo di Pola, potrebbesi fare con certo fondamento, è che l'iniezione abbia determinato *qualche volta* un *lieve* e *transitorio* aumento di temperatura.

Siffatte elevazioni, per altro, oltrechè non costanti, non furono mai superiori a taluni massimi giornalieri precedentemente verificati, nè si protrassero oltre il secondo giorno. Di esse si può trovare un'ovvia spiegazione nell'irritazione locale esercitata dall'iniezione, da una parte (irritazione che anatomicamente si tradusse nella dimostrabile iperemia e nel più o meno rilevante afflusso di leucociti nel connettivo sottocutaneo invaso dal liquido iniettato), dall'altra, forse nel lavoro di distruzione ed eliminazione della sostanza estranea introdotta nell'organismo.

Nei miei conigli l' esperimento non venne mai intorbidato dalla formazione di ascessi o da sviluppo di gangrena. Ma non credo fuor di luogo il notare che trascurai nessuna delle cautele elementarmente richieste per evitare l'intromissione, del resto tanto facile, di germi estranei al microrganismo che dovevo studiare. E precisamente, l'iniezione di circa 3 cm. c. di emulsione bacillare (da trasporti della coltura pura inviatami dal dott. Schiavuzzi), preparata con acqua previamente sterilizzata, era preceduta da esportazione dei peli in un'area cutanea della regione dorsale dell'estensione di 3-4 cm. quad., da sterilizzazione della stessa area cutanea con soluzione di sublimato, e da successiva lavatura con alcool ed etere. — La siringa da iniezione veniva alla sua volta previamente sterilizzata nella stufa portata a 150 C.

Osservazioni termometriche in conigli inoculati con una coltura pura di un microrganismo notoriamente non patogeno. — Per quest'altra controprova mi son servito di uno fra i microrganismi più diffusi nell'aria: la *sarcina lutea.* — È classificata fra i microrganismi non patogeni in tutti i libri di bacteriologia e nelle tabelle sistematiche di Eisenberg.

Ecco le curve grafiche, che riassumono il risultato delle 2 esperienze fatte coll'inoculazione di *sarcina lutea*.

OSSERVAZIONE VIII. — Coniglio n. 8 — peso grammi 1300 — temperatura dell'ambiente 23° C — (Il periodo di osservazione decorre dalla mattina del 1° agosto alla sera del 9; le temperature sono prese come nelle osservazioni precedenti).

Il giorno 5 alle ore 10 $^1/_4$ si inocularono all'animale 3 cc. di coltura di SARCINA LUTEA — (la linea punteggiata nel diagramma indica il giorno dell'inoculazione).

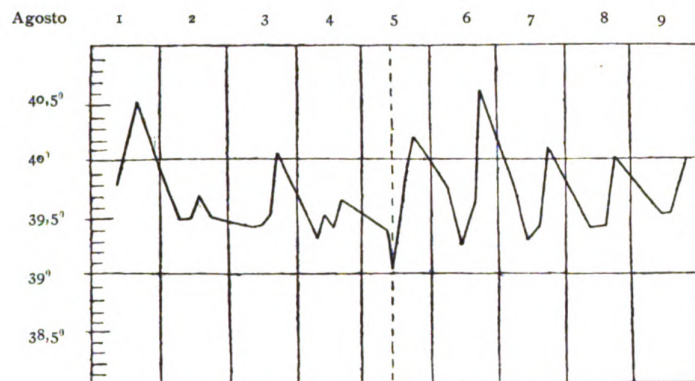



FIG. 8.

OSSERVAZIONE IX. — Coniglio n. 9 — peso grammi 1300 — temperatura dell'ambiente 15° a 20° C — (Il periodo di osservazione decorre dalla mattina del 24 settembre alla sera del 2 ottobre; le temperature sono prese come nelle osservazioni precedenti).

Il giorno 28 settembre alle ore 12 $^3/_4$ si inocularono nell'animale 3 cmc. di coltura di SARCINA LUTEA.

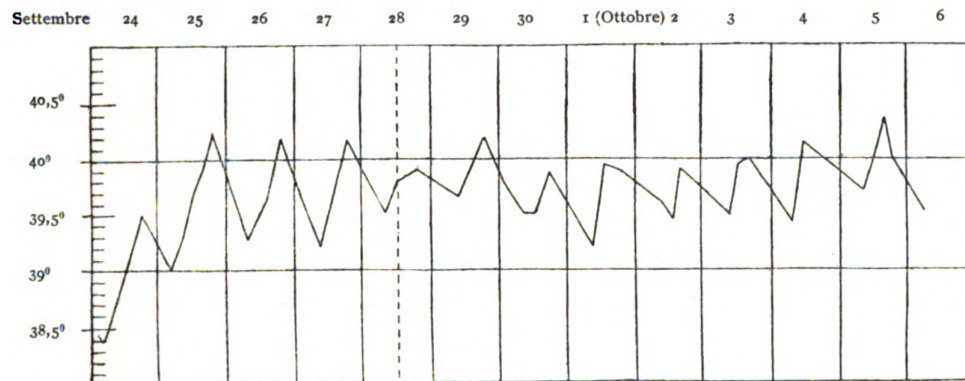



FIG. 9.

Se anche da queste esperienze non risultasse un *lieve* e *transitorio* aumento di temperatura venuto subito dopo l'inoculazione e protrattosi non oltre il secondo giorno, le curve termometriche qui riprodotte potrebbero stare — identicamente a quelle dei conigli inoculati col bacillo di Schiavuzzi — nel primo gruppo, quello dei conigli affatto sani. Ad ogni modo, anche questi rialzi termici fanno un esatto riscontro con quelli verificatisi in seguito all'inoculazione del così detto *bacillus malariae,* ed in ciò abbiamo una nuova riprova della supposizione, che il lieve e transitorio aumento di temperatura, che figura nelle precedenti esperienze, sia essenzialmente da riferirsi alla irritazione locale ed al lavoro di distruzione ed eliminazione della sostanza estranea introdotta nell'organismo, con che si esclude una specifica azione patogena di qualsiasi genere.

2.° Alterazioni del sangue. — La questione della temperatura è indubbiamente di grande importanza per la determinazione della specificità patogenica del supposto *bacillus malariae,* ma punto di importanza ancora maggiore, anzi quello veramente capitale, è, a mio credere, rappresentato dalla proclamata riproduzione delle forme corrispondenti alle varie fasi di sviluppo dei parassiti malarici endoglobulari, ottenuta da Schiavuzzi per opera dei suoi bacilli.

Per mio conto la questione potrebbe essere senz'altro risolta solo col dare uno sguardo alle figure corredanti il lavoro di Schiavuzzi, facendone poi il confronto colle figure, colle quali io ho riprodotto il ciclo evolutivo dei parassiti malarici, nonchè con quelle che illustrano i lavori di Laveran e di Marchiafava e Celli.

Le figure di Schiavuzzi, secondo quanto egli e Tommasi-Crudeli hanno asserito, dovrebbero adunque riprodurre *tutte* le fasi di sviluppo dei parassiti malarici. Ora, qui è il caso semplicemente di vedere, e non già di *vedere* coll'occhio dello scienziato, ma coll'occhio di un profano qualsiasi: ebbene su questo punto devo mio malgrado dichiarare, che per avere il coraggio di mettere in campo quella corrispondenza, è proprio necessario aver fissato il chiodo di non voler far osservazioni di confronto, non soltanto rispetto alle alterazioni che si ha la pretesa di identificare, ma nemmeno rispetto alle figure che rappresentano fedelmente quelle alterazioni!

Poichè trattasi di grossolani confronti, io non so far di meglio che

riferirmi alle figure, che corredano i varî lavori su questo argomento già da me pubblicati.

Sebbene l'asserzione che nel sangue dei conigli inoculati col bacillo di Schiavuzzi si possono riscontrare le forme corrispondenti a tutte le fasi di sviluppo del parassita malarico, dal semplice paragone delle figure, risultasse patentemente falsa, tuttavia, non accontentandomi di questa parte negativa della dimostrazione, stimai conveniente indagare alla mia volta se per avventura nel sangue di conigli, nel modo anzidetto inoculati, si potesse verificare qualche cosa, che a quell'asserzione desse un po' di appiglio. In parecchi dei conigli di cui dianzi ho dato conto, non ho mancato di ripetere siffatte indagini, pazientemente, insistentemente, con una ostinazione tanto maggiore, quanto meno di positivo io otteneva. Il risultato fu invariabile: nulla mi fu dato riscontrare che potesse minimamente autorizzare un lontano dubbio in quel senso. — Infatti un reperto come quello che il dott. Schiavuzzi descrive « *di globuli deformati come se avessero perduto una parte del loro contenuto e alcuni il cui contenuto centrale è più delimitato e splendente e che mediante la colorazione col violetto di metilene presentano colorata un'areola centrale* » può esser ottenuto in ogni sangue normale e più facilmente in quello di soggetti anemici. Chi abbia un po' cimentati nel sangue i moderni metodi di colorazione colle aniline, ha certo più o meno abbondantemente, a seconda di certe modificazioni del procedimento, riscontrate quelle forme in ogni preparato di sangue; ma il voler assimilare forme siffatte ai parassiti malarici, sarebbe peggio che l'assimilare un arancio ad una zucca.

Qualora vogliasi poi tener conto che i globuli, in detto modo alterati, possono presentarsi ora di fronte, ora da lato, abbiamo dati più che sufficienti per spiegare tutte le maniere di deformazione che Schiavuzzi ha voluto riprodurre nella sua tavola, non escluse quelle sulle quali gli è sembrato di dover più particolarmente richiamare l'attenzione.

*

Oltrechè delle alterazioni di globuli, fra i dati clinici relativi ai due conigli sperimentati, Schiavuzzi descrive anche la presenza nel sangue cir-

colante e nel pus degli ascessi: 1.° « *di bacilli malarici* »; 2.° di certe granulazioni tondeggianti a contorno spiccato e colorantisi coll'azzurro di metilene.

Qual valore abbia l'asserzione di Schiavuzzi che i bacilli veduti nel sangue fossero *malarici,* apparirà da quanto dice intorno alle granulazioni anzidette. — A proposito di queste, racconta che avendo voluto chiarirne la natura, coltivava il sangue in *camere microscopiche* (ognuno sa quanto codesti apparecchi siano infidi) e che dopo 24 ore « *vedeva che esse brulicavano di bacilli i quali mediante la colorazione colla fucsina dimostravansi quali veri bacilli malarici* » (!!). — Da ciò Schiavuzzi conclude essere « *chiaramente risultato che i granuli non erano altro che le spore del bacillo della malaria* »!

A questo punto mi trovo nella necessità di appellarmi allo stesso prof. Tommasi-Crudeli, il quale, pur avendo davanti i preparati di Schiavuzzi colorati in rosa ed in azzurro, assennatamente dichiarava la forma non essere criterio sufficiente per ammettere che i bacilli inviati da Schiavuzzi fossero bacilli malarici; occorrere per poter esser autorizzati ad ammettere ciò « che ne fosse messa alla prova l'azione patogenica ».

Ora come va, che, in base al solo criterio della forma, Tommasi-Crudeli ammette senz'altro che i bacilli dopo 24 ore brulicanti in preparati così poco garantiti, fossero bacilli malarici?

Noi invece, tenuto conto del metodo seguito, che non offre guarentigia di esterna penetrazione, tenuto conto che, per quanto si dovette precedentemente rilevare, il Dott. Schiavuzzi non sa circondarsi di quelle altre cautele che in questo genere di esperimenti sono indispensabili, crediamo di meglio apporci al vero, ritenendo che i bacilli *formicolanti* nei suoi preparati, anzichè provenire dalle supposte spore, appartenessero invece a quei microrganismi (probabilmente protei) dalla cui invasione è tanto difficile salvare i preparati anche ben difesi. — Le mie esperienze, di cui darò conto appresso, sulla sorte a cui vanno incontro i bacilli di Schiavuzzi inoculati nei conigli, giustificano ampiamente siffatta supposizione.

❦

Passando alla seconda parte della tesi fondamentale di Schiavuzzi-Tommasi-Crudeli, che il bacillo dell'aria di Pola inoculato nei conigli vi produca anche i *caratteri anatomici* dell'infezione malarica, possiamo dire, che il contributo di fatti che l'autore su questo terreno ne presenta, si riduce presso a poco al solo reperto della milza, reperto descritto colle seguenti sole parole: « all'esame della milza e col confronto del suo peso e delle sue dimensioni, risultò che *una* era di dimensione più grande, l'*altra* più piccola che quella dei conigli sani (?) (trattasi sempre dei 2 conigli inoculati, più il terzo, il quale comparisce esclusivamente per questo confronto) ».

Il Dott. Schiavuzzi qui dichiara che il minor volume della seconda milza è da riferirsi a ciò che il coniglio relativo pesava 200 grammi meno dell'altro. Viceversa egli non si cura di far sapere in quale dei due conigli che figurarono negli esperimenti la milza fosse più grossa; circostanza questa, che, ricordando la precedenza di *suppurazione e gangrena*, avrebbe avuto un valore ben più grande che quello dei 200 gr. di minor peso, di cui esclusivamente egli ha voluto tener conto, come se fosse precisato nei conigli il volume che deve avere la milza in rapporto a qualche differenza del peso di essi.

A dir vero, fra i dati anatomici de' suoi conigli mette anche lo sviluppo di « *bacilli malarici* » ottenuto dalla milza e dalle ghiandole linfatiche addominali, il cui succo conteneva inoltre gli stessi granuli che il plasma sanguigno. — Ma quanto ho precedentemente osservato a proposito degli identici reperti rispetto al sangue circolante, mi dispensa dal-l' occuparmi più oltre di siffatte osservazioni. — I giudizi in proposito espressi dal Dott. Schiavuzzi sono così poco serî, quanto, nel loro insieme, sono sconclusionate le sue esperienze.

*

Voglio invece succintamente dar conto delle osservazioni da me intraprese per conoscere quale sia la sorte e il modo di comportarsi dei bacilli di Schiavuzzi inoculati sotto la cute.

Il bacillo di Schiavuzzi appartiene alla categoria di quelli che con grande facilità si riproducono nei comuni mezzi nutritivi di coltura, e che sono dotati di notevole resistenza rispetto alle influenze che solitamente danneggiano la vita dei microrganismi.

Se il bacillo in questione fosse dotato di un'azione generale specificatamente patogena, come quella che gli si vuole attribuire, sarebbe necessario che, coi noti spedienti, si dovesse facilmente riottenere nelle colture.

I fatti, lungi dal corrispondere a questa supposizione, decisamente la contraddicono.

Ad una serie di conigli, colle imprescindibili cautele antisettiche d'uso ho praticato la solita iniezione di circa 3 cent. c. della coltura (emulsione in acqua previamente sterilizzata) e li ho successivamente uccisi a diverso periodo di distanza dall' inoculazione, e precisamente dopo 24-18-11-7-4 ore; aperti quindi i cadaveri, procedendo sempre a filo delle ridette cautele, praticai, negli usitati mezzi nutritivi (agar o gelatina peptonizzata) entro diverse provette, delle seminagioni di sangue, di succo splenico, epatico e renale. Le prove in tal modo eseguite sommano a parecchie dozzine; se si eccettuano due casi nei quali verificai una ricca vegetazione di protei, tutte queste seminagioni son rimaste sterili. — Da ciò è necessità concludere che subito o poco dopo il suo ingresso nella circolazione generale il bacillo di Schiavuzzi perde la capacità di riprodursi, come verosimilmente perde tutte le altre sue proprietà biologiche. Nuova prova codesta, però non necessaria, della inattendibilità delle cose dette da Schiavuzzi.

Puo dirsi qualche cosa sulle sorti a cui va incontro il materiale iniettato?

In proposito voglio limitarmi a notare che le colonie di bacilli iniettati, in gran parte, se non esclusivamente, sono inglobati dalle cellule amiboidi che in gran quantità affluiscono nel tessuto in seno al quale l'e-

mulsione bacillare si espande. — Tale processo di inglobazione e la distruzione che ne è conseguenza, sembra si verifichi in modo abbastanza rapido: in un caso, ucciso il coniglio dopo tre ore dall'inoculazione, trovai il processo fagocitario molto spiccato e diffuso; in altro caso, ad uccisione avvenuta dopo sei ore, lo stesso processo era ancora facilmente dimostrabile, ma certo in misura molto minore che nel precedente, dopo 12 ore dall'inoculazione; in altro caso, mi è stato impossibile constatare la presenza di elementi fagocitarii: naturalmente non posso asserire fossero già del tutto scomparsi.

Se la scomparsa de' bacilli dal luogo dell' iniezione avvenga esclusivamente per opera delle cellule fagocitarie, oppure se in parte essi penetrino altrimenti in circolazione; se la distinzione dei bacilli inglobati avvenga presto in luogo oppure se accada successivamente, non sono in grado di precisarlo, non essendomi su queste osservazioni soffermato colla voluta insistenza. — Probabilmente il lavoro di distruzione e di eliminazione dei prodotti della disgregazione dei bacilli, dura più di quanto puossi obbiettivamente dimostrare. A questa supposizione dànno fondamento i casi nei quali l'aumento di temperatura che supponemmo appunto riferibile al lavoro di distruzione ed eliminazione dei cumuli bacillari iniettati, è durato per 12-25 ore dall' iniezione. La presenza nel parenchima epatico, entro le prime 12-24 ore di un'insolita quantità di irregolari granulazioni (dimostratesi però sterili, come già notammo) in uno ad una spiccata alterazione del colore di tale organo, fanno pensare che il prevalente centro di distruzione e la principale via di eliminazione del materiale bacillare, sia rappresentato dal fegato.

*

Resterebbe ora a prendere in esame altro pur importante lato della questione, quello rappresentato dall'asserzione che le alterazioni del sangue descritte come caratteristiche della malaria, si possono, quando si voglia, artificialmente riprodurre con una serie di espedienti.

La base di codeste affermazioni è esclusivamente costituita dalle note osservazioni di Mosso e Maragliano, secondo le quali, nel sangue rimasto per tre giorni nella cavità addominale di una gallina (Mosso) e

sottoposto all'azione di agenti diversi od anche solo lasciato a sè chiuso in paraffina (Maragliano) « si riscontrano le alterazioni dei globuli rossi e le forme jaline e pigmentate simili a quelle che Laveran, Richard, Marchiafava, Celli e Golgi hanno descritto nei loro lavori sull' infezione malarica ». — Come è pur noto, da queste osservazioni si è voluto trarre la precisa conclusione « che è necessità considerare come forme di un processo degenerativo quelle che fino ad ora erano considerate come forme di un processo di sviluppo o generativo ».

Questa parte del tema, per aderire a mia preghiera, venne studiata dagli egregi miei assistenti, Dott. A. Cattaneo e Dott. A. Monti, i quali sul tema medesimo, pubblicarono un lavoro corredato da tavole (1).

Lo studio essendo stato condotto da questi autori colla speciale competenza derivante dall' aver per una serie d' anni applicato il criterio delle alterazioni parassitarie del sangue alla diagnosi clinica dell'infezione malarica, e colla serietà richiesta dalla delicatezza delle osservazioni, io mi associo nel modo più assoluto alle conclusioni cui essi sono giunti. — Per ciò su questo argomento io credo di non poter far di meglio che riportare testualmente le stesse loro conclusioni analitiche (2).

1.° *Il parassita ameboide non pigmentato* che si osserva entro i globuli rossi (quello cui Marchiafava e Celli dettero il nome di *Plasmodium malariae*), fu dal Mosso ritenuto identico agli spazi chiari di varia forma (vacuoli?) che si osservano, quantunque scarsi, nel sangue fresco, e che appaiono più numerosi nel sangue di cane trasfuso nell'addome di gallina. Ma se noi facciamo un accurato paragone, troviamo che la differenza è molto grande. Innanzi tutto, i plasmodî sono dotati di caratte-

(1) Dottori A. CATTANEO ed A. MONTI, « I parassiti della malaria e le alterazioni degenerative dei globuli rossi ». Diagnosi differenziale. Comunicazione fatta alla Sezione di Anatomia, Fisiologia e Patologia, del XII Congresso Medico di Pavia, seduta del 22 settembre 1887 (*Atti del XII Congresso Medico*, tip. Fusi, 1888) e *Arch. per le Scienze Mediche*, vol. XII, fasc. I, 1888.

(2) Ad identiche conclusioni vennero, con proprie ricerche, anche i Prof. Marchiafava e Celli. V. il lavoro seguente: « Sui rapporti fra le alterazioni del sangue del cane introdotto nel cavo peritoneale degli uccelli e quello del sangue dell'uomo nella infezione malarica ». *(Bollettino della R. Accademia Medica di Roma*, anno 1887, fascicolo VII).

ristici moti ameboidi molto vivaci che mancano affatto agli spazi chiari osservati da Mosso e da Maragliano. Questi presentano soltanto un' ondulazione dovuta al movimento d'assieme del globulo; ma questa ondulazione non ha nulla a che fare coi moti irregolari, spontanei, coi molteplici cambiamenti di forma che presentano i plasmodî. — D'altra parte, un occhio esercitato facilmente distingue il parassita dagli spazi chiari (vacuoli?) dei globuli, perchè questi ultimi hanno la particolar rifrangenza sopra ricordata, molto diversa da quella del parassita. Un altro criterio importante per la diagnosi differenziale è la colorazione. Le osservazioni di Maragliano, quelle di Foà e le nostre sulla colorabilità di alcune parti costitutive del globulo rosso normale non tolgono valore alla colorazione come mezzo per dimostrare i parassiti malarici. Questi infatti si colorano in massa, non hanno quindi nulla che assomigli alle coroncine di punti finissimi che noi e Foà abbiamo descritto.

2.° *Le forme ameboidi contenenti granuli di melanina* che il Golgi ha osservato entro i globuli tanto nelle quartane come nelle terzane, nel primo giorno dopo l'accesso sono caratteristiche per i movimenti ameboidi per i continui e svariati cambiamenti di forma, per la presenza di finissimi bastoncini di pigmento nero. Tali forme non trovano riscontro in alcuna di quelle che si osservano nel sangue degenerato. Questo stadio di parassiti malarici avebbe dovuto richiamare l'attenzione di Mosso e mostrargli la fallacia della sua identificazione.

3.° I *corpi pigmentati*, che il Golgi ha osservato *entro i globuli* nei giorni d'intervallo delle terzane e delle quartane rilevando il graduale accrescimento non trovano un termine di paragone neanche lontanissimo nelle forme presentate dal sangue degenerato. Nessuno certamente li potrà confondere cogli spazi chiari (vacuoli) molto grandi, i quali hanno rifrangenza diversa e non contengono quei particolari granelli melanici finissimi i quali si fanno sempre più numerosi quanto più il parassita consuma, crescendo, l'emoglobina.

4.° I *corpi pigmentati liberi* delle quartane e i corpi pigmentati circondati da un alone (ultimo residuo del distrutto globulo rosso), che il Golgi ha osservato al mattino del giorno dell'accesso nelle terzane, furono

dal Mosso identificati colle varie forme di cellule globulifere e pigmentifere.

Ma tanto le cellule giganti quanto i leucociti pigmentiferi e globuliferi (i globuli rossi in degenerazione ialina di Mosso) hanno dimensioni molto variabili, ma pur sempre maggiori che i globuli rossi (da 12-20 sino a 40 micromillimetri). Questo carattere basterebbe per non lasciarli confondere coi corpi pigmentati liberi della malaria, i quali hanno grandezza costante che raggiunge appena quella di un globulo rosso. Inoltre le cellule globulifere sono molto variabili di forma, mentre i corpi pigmentati si presentano sempre sotto una *forma tipica*. Infine, le cellule globulifere e pigmentifere contengono degli interi globuli rossi, o dei citoframmenti, o dei detriti emoglobinici, non sono sempre uniformi di struttura; qualche volta presentano granuli o gocce adipose. I corpi pigmentati contengono dei granuli finissimi, uniformi di pigmento nero (ben diverso quindi dai globuli rossi e dai detriti emoglobinici) e presentano costantemente un protoplasma ialino.

5.° I *corpi pigmentati col pigmento al centro* furono da Tommasi-Crudeli giudicati simili a quelle forme che Rollet e Brücke ottennero sottoponendo il sangue di rana alla corrente elettrica o ad altri agenti diversi, ed anche a quelle che Dujardin ha osservato fin dal 1842 nel sangue in qualche modo maltrattato.

Ora, è facile osservare che esiste una differenza così enorme tra simili alterazioni malariche, che sembra strano il confronto tra le medesime.

Maltrattando globuli nucleati, si vede qualche volta l'emoglobina raccogliersi sul nucleo, si ha un corpo ialino con un ammasso emoglobinico più o meno raccolto al centro. Ma nel caso dei corpi pigmentati non si tratta già di emoglobina, bensì di pigmento melanico, la differenza è quindi evidente.

6.° Le *forme in scissione* dei parassiti della quartana e della terzana, quelle caratteristiche margherittine, furono dal Mosso dichiarate identiche a quei globuli bianchi in degenerazione granulo-grassa che si osservano nel sangue di cane trasfuso nell'addome di pollo, e che si trovano facilmente anche nel pus.

Noi rileviamo però che tra le due sorta di elementi esistono differenze capitali. Infatti i globuli bianchi in degenerazione (le rosette di Mosso) sono più grandi di un globulo rosso, mentre le margherite malariche sono più piccole. I primi non contengono pigmento o sono diffusamente imbevuti di emoglobina, le seconde presentano un caratteristico accumulo di pigmento nero centrale. I primi constano di granulazioni irregolari, le seconde sono costituite da globetti caratteristici per la rifrangenza e per la regolarità e la costanza della grandezza, della forma e della disposizione. D'altra parte, le forme in scissione non sono confondibili colle zolle pigmentali circondate da granulazioni chiare, perchè queste zolle non sono nere, non sono regolari di forma, e le granulazioni sono molto variabili di grandezza e di numero, hanno un particolare riflesso giallastro, tutto un insieme che caratterizza i detriti.

7.° Le *forme semilunari* descritte da Laveran, Marchiafava e Celli, Golgi, Osler, Councilmann, furono dal Mosso identificate a certi elementi che egli trovava facendo la sua trasfusione. È certo che qualche volta, nei coaguli del sangue trasfuso nel peritoneo di pollo si trovano delle cellule semilunari. Noi crediamo però che non sia difficile riconoscere che tali elementi sono cellule staccatesi dell'endotelio peritoneale. Esse differiscono dalle semilune malariche perchè ne sono immensamente più grandi, non contengono i caratteristici granelli di melanina e sono fornite di un grosso nucleo ovale. Crediamo che nessuno vorrà paragonare le semilune malariche ai globuli rossi deformati e disposti su un piano verticale (come è quello che vedesi disegnato nell'atlante di Dujardin).

8.° Le *forme flagellate* furono da vari osservatori giudicate identiche a quelle forme che si ottengono sottoponendo i globuli rossi all'azione del calore. Ma, come Laveran ha già fatto rilevare, i flagellati malarici hanno una forma caratteristica simile a quella di altri flagellati, contengono dei granuli di pigmento nero, ed hanno dei movimenti spontanei; i prodotti di distruzione dei globuli rossi hanno forme svariatissime e lasciano riconoscere la natura globulare.

9.° Come criterio generale di distinzione tra le forme malariche e le forme degenerative dei globuli rossi sta il fatto che tutti gli osservatori, che hanno una conoscenza precisa della malaria, *non hanno riscontrato si-*

mile alterazione in nessuna altra malattia febbrile. Oltre i primi osservatori della malaria, più recentemente Councilmann ([1]), e noi stessi, abbiamo cercato invano in altre malattie le alterazioni osservate nella malaria.

10.° Un secondo criterio generale per distinguere le alterazioni degenerative dei globuli rossi dalle alterazioni malariche è il progressivo sviluppo di queste forme che il Golgi ha dimostrato per la terzana e la quartana, *sviluppo che accade tipicamente entro un determinato e costante periodo di tempo corrispondente alla riproduzione periodica della febbre.* Caratteristica è la segmentazione del parassita in corrispondenza all'inizio del brivido febbrile. Anche noi abbiamo potuto seguire al microscopio la costante e tipica evoluzione dei parassiti malarici quale fu descritta dal Golgi: nulla di simile si osserva per le forme degenerative.

Noi dobbiamo pertanto conchiudere, che le alterazioni del sangue malarico descritte da Laveran, Richard, Marchiafava e Celli, e particolarmente da Golgi, confermate recentemente da Sternberg ([2]), Osler ([3]), Councilmann, Metschnikoff ([4]) non hanno alcun rapporto colle alterazioni, che subisce il sangue sottoposto ai diversi procedimenti, che ne alterano la struttura, come può facilmente convincersene chiunque abbia l'opportunità di osservare, anche una volta sola, le due diverse serie di alterazioni dei globuli rossi ([5]).

La conclusione generale che patentemente scaturisce da tutto quanto precede è che:

([1]) *Medical News di Philadelphie,* 15 gennaio 1887.

([2]) *The med. Record.*, vol. XIX, n. 18, 1887.

([3]) *Philadelphia medical Times,* novembre 1886.

([4]) *Centralblatt f. Bakter. u. Paras.*, n. 21, 1886.

([5]) Intorno alla possibilità di confondere le così dette alterazioni degenerative dei globuli rossi colle fasi iniziali di sviluppo dei parassiti malarici, credo opportuno citare l'autorevole giudizio che il Baumgarten ha recentemente espresso sull'argomento:

« Noi non neghiamo che certe alterazioni degenerative dei globuli rossi del sangue possano offrire una SUPERFICIALE somiglianza coi plasmodî malarici; ma escludiamo in modo assoluto che un esercitato microscopista il quale conosca le due categorie di forme per osservazione propria, possa ammettere la loro identità » (Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen, dritter Jahrgang, pag. 256, 1888).

Il così detto BACILLUS MALARIAE *di Klebs, Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi nulla ha a che fare coll'infezione malarica.*

Se facciamo poi astrazione dalla sua azione locale alquanto irritante e in debole grado piogenica, il bacillo medesimo non potrebbe nemmeno essere ascritto fra i microrganismi patogeni: certo non ha alcuna azione specificamente patogena, quale parassita, sul generale dell'organismo.

XXI.

SUL CICLO EVOLUTIVO DEI PARASSITI MALARICI NELLA FEBBRE TERZANA

DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA I PARASSITI ENDOGLOBULARI MALARICI DELLA TERZANA E QUELLI DELLA QUARTANA

(TAVOLA XLIX)

(ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE, V. XIII) *

Nel primo mio lavoro « *Sull'infezione malarica* », lavoro fin dal novembre 1885 comunicato in riassunto alla R. Accademia di Medicina di Torino ([1]) e pubblicato di poi in esteso da questo *Archivio* ([2]), per la prima volta io ho richiamato l'attenzione degli osservatori sul regolare ciclo evolutivo dei parassiti malarici e sulla corrispondenza di tale ciclo colla successione periodica degli accessi febbrili.

E precisamente, in base ad un numero considerevole di osservazioni ([3]) (dopo aver confermato i precedenti reperti di Laveran, di Richard e di Marchiafava e Celli sul modo di presentarsi dell'agente della malaria, sullo

---

* Pubblicato sulle *Archives de Biolog.* e sul *Fortschritte der Medicin*, 1889. — Comunicazione fatta alla Soc. Med. Chir. di Pavia, 2 febbraio 1889.

([1]) Seduta del 20 novembre 1885. *Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, vol. XXXIII, 1885, pag. 734.

([2]) *Archivio per le Scienze med.*, vol. X, Torino, 1886, v. queste « Opera omnia », pag. 989.

([3]) I casi a cui riferivansi le osservazioni di allora ammontavano a 40; ora salgono a parecchie centinaia. Se in due dei primissimi casi clinicamente ritenuti di malaria ebbi reperto negativo, posso ora con sicurezza dire che quei casi o non erano malarici, oppure, più probabilmente, che in essi l'osservazione non è stata abbastanza insistente. In tutti i casi successivi, esaminati con maggiore esperienza e con maggiore insistenza, non ebbi mai un reperto negativo. Quando in qualche caso, clinicamente a me presentato come malarico, non è stato possibile riscontrare alcun rappresentante degli agenti malarici, il decorso successivo ha dimostrato che in quel caso trattavasi di altra affezione.

sviluppo endoglobulare dello stesso e sulla costanza e specificità di quei reperti e dato conto della proporzionale frequenza delle singole forme), prendendo particolarmente in considerazione i casi tipici di febbre intermittente quartana, io rilevava che molte fra le diverse forme da alcuni descritte come semplici reperti della malaria, si succedono invece con legge determinata e costante, in quanto che i parassiti si sviluppano gradatamente entro i globuli rossi, passando dalle iniziali forme ameboidi non pigmentate, alle forme pigmentate, le quali progressivamente si ingrossano appropriandosi la sostanza globulare, fino a che, toccata una certa fase evolutiva, vanno incontro ad una serie di metamorfosi caratteristiche nel loro aspetto e nella loro successione, il cui risultato finale è la segmentazione, la quale accade in corrispondenza o poco prima dell'inizio della febbre.

Nello stesso lavoro io rilevava come, per effetto di tale processo segmentativo, hanno origine nuove generazioni di parassiti, i quali, invadendo altri globuli rossi e ricominciando il ciclo, portano seco altri successivi accessi, mentre il residuo terminale di melanina derivante dalla distruzione dell'emoglobina e rimasto libero pel fatto della segmentazione, viene alla sua volta distrutto — almeno in prevalenza — colle leggi del fagocitismo, dagli elementi contrattili del sangue circolante (globuli bianchi) o del parenchima di taluni organi (milza, fegato, ecc.).

Riferendomi poi alle contingenze diagnostiche pratiche, dimostravo che, come dalla presenza delle forme mature e di segmentazione si può pronosticare la vicina insorgenza di un accesso febbrile, così tenendo conto delle diverse fasi di sviluppo dei parassiti, è possibile pronosticare l'eventuale insorgenza di un accesso fra uno, oppure fra due giorni e perfino se in quell'organismo stieno elaborandosi le condizioni per un solo accesso (quartana semplice), oppure per due (quartana doppia) o per tre (quartana triplicata = alcune forme di quotidiana) che si succederanno ad un giorno di distanza ed anche in modo non regolato dalla successione dei giorni (talune febbri intermittenti a tipo irregolare). Tutto ciò in base al solo esame del sangue.

Come sia possibile una così precisa determinazione di leggi facilmente si comprende, quando si consideri il fatto, sul quale ho particolarmente insistito in quel mio lavoro, e cioè che i singoli accessi febbrili sono in rapporto collo sviluppo di una generazione di parassiti malarici; verifican-

dosi che le quartane semplici sono determinate da una generazione unica di parassiti, che si sviluppano contemporaneamente nel periodo di tre giorni, mentre le quartane doppie e le triplicate (quotidiana) sono in rapporto col ciclo evolutivo rispettivamente di due o tre generazioni, che maturano successivamente con un giorno di intervallo tra l'una e l'altra. È superfluo il dire che le intermittenti irregolari sono in rapporto collo sviluppo di parecchie generazioni, che compiono la loro evoluzione a poca distanza fra loro e senza quel procedimento e quella maturazione contemporanea e nettamente delimitata delle singole forme, che si ha nei casi tipici.

Fin d'allora, rilevando l' inglobazione delle masse pigmentali da parte dei globuli bianchi e la distruzione di esse colle norme del fagocitismo, ho accennato alla legge colla quale tale processo comparisce, sia in corrispondenza dei singoli accessi (dall'acme della febbre fino alla defervescenza), sia in riguardo all'andamento dell' infezione (periodo di graduale estinzione dell' infezione, nei casi che tendono a guarire spontaneamente).

*

In quello stesso lavoro io affermavo che i fatti qui accennati non rappresentano una legge generale comprendente tutte le febbri intermittenti malariche, affermavo, anzi, che i fatti stessi non esprimono che una legge speciale, cioè soltanto relativa alla quartana e sue combinazioni.

Riguardo alla terzana, così testualmente io mi esprimevo: « *si può dire a priori che il parassita rappresentante l'infezione malarica deve avere un ciclo di sviluppo diverso da quello della quartana e sue combinazioni* ». Questa supposizione si presentava ovvia in base alla riflessione che, compiendo il microrganismo della quartana il suo ciclo di sviluppo in tre giorni, con nessuna combinazione di maturazione si può avere un accesso a giorni alterni.

*

Sei mesi dopo, in altra comunicazione « *Ancora sull'infezione malarica* » fatta in riassunto alla Società Medico-Chirurgica di Pavia (seduta del 5 giugno 1886) [1], ho preso per punto di partenza la supposizione sopra accennata circa il ciclo biologico dei parassiti malarici nella terzana, e, in base ad alcune osservazioni di febbre terzana tipica, confermando l'ipotesi avanzata, io stabiliva l'esistenza di un'altra legge speciale, vale a dire che nella terzana i parassiti endoglobulari compiono il loro ciclo evolutivo in due giorni, ed accennava alle principali caratteristiche morfologiche e biologiche di questa seconda varietà di parassiti malarici.

*

Nel periodo decorso, avendo raccolto un numero considerevole di casi di terzana, tanto semplici quanto complicati in diversa guisa, ho potuto non soltanto confermare quanto avevo esposto in quella comunicazione riassuntiva, ma anche acquistare la conoscenza di nuovi particolari. Per ciò credo conveniente ritornare sull'argomento colla presente nota.

E poichè i risultati di queste nuove osservazioni sono stati concordi, mi credo autorizzato ad attribuire alle conclusioni tratte il significato di altrettante leggi parziali che metto a fianco di quelle, concernenti la quartana, per mio conto ormai convalidate da lunga esperienza.

Per le conoscenze, che ogni giorno più vanno assodandosi, l'infezione malarica, in qualsiasi periodo dello svolgimento dei processi che la caratterizzano, si riconosce per la presenza nel sangue di ben caratteristiche forme, le quali *in prevalenza* si annidano entro i globuli rossi, ivi compiendo il loro ciclo evolutivo [2]. Nella terzana il processo patogenico

---

(1) C. GOLGI. Ancora sull'infezione malarica. (*Gazzetta degli Ospedali*, n. 53, 1886, con figure in zincotipia intercalate nel testo). — V. queste « Opera omnia » pag. 1013.

(2) Ho detto in prevalenza, perchè riguardo a talune forme, che soglionsi trovare

corrisponde con esattezza alla legge generale concernente le forme tipiche e cioè anche in essa l' agente morboso è rappresentato da organismi ameboidi, i quali, invadendo i globuli rossi, entro questi gradualmente si sviluppano, presentando certe fasi evolutive che succedonsi con legge invariabile di tempo e modalità.

Il parassita ameboide della terzana, mentre deve pur dirsi essenzialmente corrispondente a quello della quartana (del cui ciclo evolutivo nella sopracitata memoria io mi sono particolarmente occupato), offre in pari tempo note biologiche e morfologiche tanto speciali e caratteristiche, che un esperto osservatore può stabilirne con sicurezza la diagnosi differenziale.

Avvenuta l'infezione e stabilitasi la tipica forma clinica della febbre terzana, anche in essa, come nella quartana, la verifica di un caratteristico reperto — tale da permettere con precisione la diagnosi non soltanto di infezione malarica, ma anche della speciale forma clinica — deve potersi fare costantemente ed in qualsiasi fase dell'andamento della malattia, e cioè: non meno dei periodi dell'apiressia che in quelli di febbre e durante le diverse fasi di questa; non meno nelle ore immediatamente precedenti, che in quelle seguenti agli accessi (1). Se non che, durante questi diversi periodi, il reperto, lungi dall' essere invariabile, presenta

---

libere entro il plasma (le così dette semilune di Laveran) non potendosi ritenere accertato il loro sviluppo da forme endoglobulari (*), credo che per ora convenga considerare le forme medesime separatamente, tanto più che esse, pur essendo caratteristiche dell'infezione malarica, non corrispondono alle febbri malariche tipiche, ma di solito invece trovansi nelle febbri irregolari. Aggiungasi che la loro biologia è sicuramente diversa da quella delle altre forme aventi in modo accertato uno sviluppo endoglobulare.

(1) Riguardo ai periodi di febbre sviluppata ed alle ore che immediatamente seguono agli accessi, dovrebbesi fare alcune riserve (questo essendo il periodo nel quale, se trattasi di forma tipica netta, il reperto può essere negativo) e dare alcune spiegazioni circa la forma del reperto, ma tali note risulteranno dall'ulteriore esposizione di questi studi.

(*) Da una recente comunicazione dei professori Celli e Guarnieri, della quale vengo ora a conoscenza, apprendo che questi osservatori hanno potuto accertare la derivazione endoglobulare anche delle semilune (*Riforma Medica*, N. 236, 1888). Ad ogni modo tale verifica non distrugge il motivo della mia restrizione.

continue modificazioni le quali, come già ho notato, si succedono gradualmente e con invariabile legge di tempo e di modo. Ed è appunto da questa costante e caratteristica successione di modificazioni, che derivano i criterii per una sorprendente precisione di giudizi preventivi oltre che sulla forma clinica, anche sul numero di ore decorse dalla febbre, sul giorno del nuovo accesso, sulla mancanza di poche o molte ore dall'insorgenza di questo, ecc.

Sarà facile acquistare un'idea sintetica della successione di forme, che devono presentarsi al nostro occhio esaminando metodicamente, a distanza di alcune ore, il sangue in un ammalato affetto da terzana tipica e regolare (volendo considerare per primo il caso più semplice), quando si consideri che entro il periodo decorrente da un accesso all'altro, quindi (poichè trattasi di terzana) entro due giorni il parassita dalla sua forma primitiva di corpo ameboide (così detto plasmodio) non pigmentato, deve gradualmente, appropriandosi la sostanza globulare e trasformando l'emoglobina in melanina, attraversare le diverse fasi di corpo ameboide pigmentato, fino a raggiungere la fase di segmentazione (coincidente coll'inizio della febbre) da cui traggono origine altri piccoli corpi ameboidi destinati ad annidarsi entro gli altri globuli rossi per ricominciare il ciclo. — Pertanto, salvo le differenze che dovrò menzionare in seguito, trattasi essenzialmente di una riproduzione del quadro di cui ho fatto particolareggiata descrizione occupandomi del ciclo evolutivo del parassita della quartana. Per dare un'idea del processo, più che la descrizione, potranno valere alcune figure riproducenti le fasi principali dello sviluppo. Ad ogni modo non sarà inutile che in proposito io trascriva qualcuna delle mie note.

Nello sviluppo dei parassiti ameboidi della terzana si possono distinguere tre fasi, notandosi però che una distinzione spiccata v'ha soltanto per l'ultima, mentre fra le due prime s' osserva un graduale passaggio.

1.ª Fase. — Se, ad esempio, noi esaminiamo il sangue di un ammalato di febbre terzana il quale abbia avuto l'accesso febbrile da poche ore (dato che l'accesso insorto nelle prime ore del mattino sia finito verso mezzogiorno, potremmo supporre che l'esame sia fatto nelle ore del pomeriggio: dalle due fino a sera), quale rappresentante dell'infezione ma-

larica devonsi trovare [1] dei globuli rossi contenenti i noti corpicciuoli protoplasmatici (così detti plasmodi di Marchiafava e Celli) aventi le minime dimensioni sotto le quali soglionsi presentare (diametro di circa un quarto o un quinto di globulo rosso). Detti corpicciuoli hanno contorni poco marcati rispetto alla sostanza globulare, entro la quale sono contenuti, da cui ad ogni modo si differenziano pel colore bianchiccio o per certa speciale rifrangenza e sopratutto pei movimenti di carattere ameboideo, per effetto dei quali possono presentarsi sotto le forme più svariate. Questa contrattilità può dirsi il carattere che più particolarmente richiama la nostra attenzione e merita di essere rilevato come il carattere medesimo sia di gran lunga più spiccato — in rapporto alla vivacità dei movimenti — nelle forme ameboidi della terzana, che in quelle della quartana; anzi, come preciserò in seguito, in ciò noi possiamo ravvisare altra delle note differenziali tra queste e quelle.

In questo periodo i parassiti ameboidi endoglobulari della terzana o sono affatto sprovvisti di pigmento o non ne contengono che pochissime granulazioni.

Ho detto che i movimenti ameboidi costituiscono la nota più marcata dei corpi protoplasmatici endoglobulari; infatti, appena le condizioni dell'ambiente sieno adatte (e di solito non è necessario per ciò di ricorrere agli apparecchi di riscaldamento dei preparati), essi si effettuano in modo così vivace, da rendere assai difficile il sorprendere le diverse forme, che il parassita va assumendo.

La piccola massa protoplasmatica, che rappresenta il parassita, manda sottili propagini ramificate in ogni direzione (vedi fig. 2, 3, 4 *A*), le quali propagini spingonsi non di rado fino alla periferia del globulo, donde retraggonsi, mentre altre propagini emergono da altri punti del corpo protoplasmatico e vanno solcando il globulo in altre direzioni.

Da questo svolgimento di propagini non di rado risulta quasi l'apparenza di un irregolare sistema di trabecole, che suddividono la sostanza globulare, delle quali trabecole o cordoni qualche volta sfugge persino la connessione.

---

[1] Faccio qui astrazione degli eventuali elementi fagocitarî, che in questo periodo possono ancora con certa facilità riscontrarsi.

Tale vivace mobilità si osserva anche nelle forme munite di una discreta quantità di granuli pigmentati (di sviluppo alquanto più inoltrato), notasi, anzi, che questi ultimi tendono ad accumularsi verso le estremità di solito lievemente ingrossate degli pseudopodi. Si riferiscono a queste forme ramificate o trabecolari, con estremità ingrossate degli pseudopodi, i casi in cui si ha l'apparenza che nel globulo esistano parecchi corpi pigmentati; a dare la quale apparenza naturalmente contribuisce anche il diverso livello in cui si trovano le trabecole di congiunzione tra le singole parti del parassita. — Certo non è esclusa la possibilità che entro lo stesso globulo stieno annidati due o tre parassiti, ma questo caso è eccezionale e di gran lunga più raro di quanto il detto modo di presentarsi tenderebbe a far credere.

Questo primo è il periodo nel quale i globuli rossi inquinati meno facilmente possono essere scoperti in mezzo agli altri; tuttavia la ricerca può essere aiutata dal fatto che gli stessi globuli invasi offrono meno spiccata la tendenza a raggrinzarsi e, nel campo microscopico, più facilmente presentansi di fronte in forma di regolari dischi tondeggianti, che si direbbero alquanto più grandi rispetto alla maggioranza degli altri globuli.

2ª Fase. — Se i fatti fin qui descritti caratterizzano in certo modo la prima fase dello sviluppo dei parassiti della terzana, possiamo riferire ad una seconda fase tutte le modificazioni che svolgonsi durante il giorno che si interpone (2ª giornata di sviluppo) fra due accessi febbrili. In questo periodo i corpi ameboidi presentansi notevolmente ingranditi, così da occupare circa metà o due terzi del corpo globulare, hanno acquistato contorni più spiccati, contengono più abbondante pigmento, mentre invece sono divenuti molto meno vivaci i movimenti ameboidi: notasi tuttavia una contrattilità molto maggiore che nelle forme ameboidi della quartana ad un corrispondente periodo di sviluppo. Anche quando il movimento non si fa palese per mutamenti di forma dei contorni, se ne può verificare l'esistenza per le trasposizioni e mutamenti d' aggregazione dei granuli pigmentali.

Una delle particolarità più caratteristiche dei parassiti malarici della terzana, particolarmente riferentesi ai loro rapporti colla sostanza del globulo rosso, è la grande rapidità con cui, per la trasformazione dell'emoglobina in melanina, ha luogo lo scoloramento della sostanza globulare

medesima. Già nelle ore mattutine del giorno di perfetta apiressia, i corpuscoli rossi ospitanti un parassita, si differenziano dagli altri pel considerevole pallore della sostanza globulare relativa, il qual pallore, per la progressiva distruzione dell'emoglobina, va rapidamente aumentando fino a che, in precedenza di alcune ore dalla febbre, la sostanza globulare si presenta in forma di un'areola così pallida, che appena può essere distinta; in alcuni casi, anzi, tale areola può essere soltanto quasi indovinata per una linea pallidissima che segna i confini dello stroma globulare. Del resto raramente accade che il parassita ameboide nel graduale accrescimento verificantesi nel periodo compreso fra due accessi, sorpassi il diametro di $^{2}|_{3}$ o $^{4}|_{5}$ del globulo rosso ospitante.

3ª Fase. — A questo punto dello sviluppo si passa in quello che potrebbesi chiamare terza fase, nella quale si svolgono le diverse trasformazioni, che mettono capo alla segmentazione e quindi alla produzione di nuove generazioni parassitarie. Queste trasformazioni, in parte sono affatto nuove, in parte precedentemente iniziate, ma non appariscenti, vanno facendosi palesi.

È superfluo il dire che anche nella terzana la segmentazione coincide coll'insorgenza dell'accesso, quantunque — s' intende — non entro limiti rigorosamente determinati; ciò che di leggeri si comprende, quando si consideri che nel sangue i parassiti endoglobulari difficilmente trovansi al preciso livello di sviluppo: nella maggioranza dei casi, anche se clinicamente abbastanza regolari, lo sviluppo accade con qualche dislivello, p. es. 1-2-3 ore.

Riguardo alla coincidenza della maturazione e segmentazione dei parassiti coll'insorgenza degli accessi, riferendomi ad una serie di osservazioni, parmi meritevole di essere notato, che negli accessi forti (i quali sempre corrispondono alla presenza di abbondanti forme parassitarie), la segmentazione incominciando poco prima dell' inizio della febbre (il qual inizio è cosa ben diversa dal brivido) (1) si protrae per 1-2 ore di febbre

(1) Erroneamente Jaccoud, in una recente pubblicazione (*Union médicale*, n. 4, 1889), asserisce essere generale credenza che gli accessi di febbre intermittente incomincino col brivido. Fin dal mio primo lavoro « *Sull'infezione malarica* » citato in principio di questo scritto, basandomi sopra una serie di osservazioni, io ho esplicitamente

sviluppata; negli accessi lievi invece la segmentazione pare si compia in precedenza. — Tale rimarco corrisponde a quanto si osserva anche nella quartana.

Nella terzana il processo di segmentazione si effettua con modalità diverse rispetto a quanto si osserva nella quartana, e le differenze sono così spiccate, che, almeno di regola, il trovare talune forme piuttosto che altre, può bastare per la diagnosi differenziale fra le due forme cliniche di febbre intermittente. — Inoltre, mentre nella quartana le variazioni della forma tipica da me descritta e disegnata sono assolutamente eccezionali, nella terzana invece si hanno diverse maniere di segmentazione. Finora nella terzana ho potuto constatare due maniere di segmentazione, un po' diverse l'una dall'altra, ed inclino ad ammetterne una terza, sebbene non sia riescito a verificarla con un'evidenza che mi autorizzi a descriverla come vero processo di segmentazione.

1.° *Maniera di segmentazione.* — Le diverse fasi della prima maniera sono riprodotte nelle qui annesse figure 11, 12, 13, 14; esse succedonsi con notevole rapidità, e qualora il sangue venga raccolto nell'adatto periodo (principio della febbre), non è difficile assistere al loro svolgimento nel campo microscopico.

Ecco come si svolge il processo: avvenuta la graduale riduzione del pigmento verso il centro del corpo pigmentato, che costituisce il parassita, nella parte periferica del medesimo si accenna un certo differenziamento di sostanza, differenziamento che si appalesa in forma di un anello contornante il corpo: in tale anello presto compariscono delle incerte strie

---

rilevato il fatto « della lunga precedenza della temperatura febbrile alla comparsa del brivido ». — Ho anzi precisato che nei casi da me osservati la precedenza della temperatura febbrile fu da 1/2 ora a 3 ore e 1/2 e che la comparsa del brivido negli stessi miei casi ebbe luogo quando la temperatura ascellare era salita a 38.9; 39.5 e perfino 40 C. (pag. 18 dell'estratto e 126 del vol. X dell'*Arcivio per le Scienze med.*). Del resto che l'elevazione termica cominci « un po' prima della comparsa del brivido » è ben rilevato anche da Laaeran, il quale, anzi, in proposito ricorda le ricerche pubblicate fin dal 1830 da Gavarret. — Del pari erroneamente Jaccoud attribuisce a me di aver collocato fra i mixomiceti il parassita ameboide della malaria. Tale posizione sistematica al parassita della malaria venne assegnata da Marchiafava e Celli. Su questo punto devo rilevare che in attesa di dati più sicuri, io ho sempre fatto uso di riservate circonlocuzioni.

divisorie radiate, che, di mano in mano accentuandosi, segnano una suddivisione dell'anello in numerose particelle di sostanza bianchiccia (15-20). Queste particelle si individualizzano sempre più, assumendo una forma prima ovale, poi globosa; i globetti alla lora volta si accentuano, si distaccano gli uni dagli altri e si presentano infine come altrettanti ben individualizzati corpicciuoli tondeggianti, disposti a corona intorno ad un disco centrale. Mentre ciò accade, la parte più interna del corpo, nella quale si è ridotto il pigmento, alla sua volta si delimita nettamente dalla parte periferica, così che il confine fra la stessa parte interna ed i globetti si vede tracciato da un distinto orlo, espressione di membranella limitante.

Verificandosi l'allontanamento dei corpicciuoli derivanti dalla segmentazione e rappresentanti altre piccole forme parassitarie destinate ad invadere nuovi globuli per il successivo accesso, la suddetta parte interna rimane libera e ben individualizzata. Quale ne sia il significato e la sorte successiva non è possibile dire con precisione: certamente in gran prevalenza tali corpi pigmentati vengono inglobati dai globuli bianchi (del che fa testimonianza il regolare presentarsi delle forme fagocitarie nel sangue circolante, fenomeno che incomincia coll'insorgenza dell'accesso e va gradatamente scomparendo nel corso di alcune ore), ma non potrebbesi in modo assoluto escludere che alcuni dei detti corpi vadano incontro anche ad altre vicende, per esempio, che si mantengano attivi e dotati di ulteriore produttività.

Mentre, nel modo sopra descritto, va pronunciandosi l'individualizzazione dei globetti, lo stroma del globulo rosso, già prima ridotto ad un velamento appena visibile per la sua trasparenza, scompare.

Siffatto modo di segmentazione è quello che presenta le più spiccate differenze rispetto alla quartana, infatti si possono annoverare le note differenziali seguenti:

1.° il diverso numero dei corpicciuoli risultanti dalla segmentazione: nella terzana sono ordinariamente nel numero di 15-20 per ciascun organismo, mentre nella quartana sono di regola da 6 a 12;

2.° la diversa grandezza dei corpicciuoli medesimi: nella terzana sono notevolmente più piccoli che nella quartana;

3.° la costituzione apparentemente diversa dei singoli globetti. Nell'interno dei globetti risultanti dalla segmentazione dei parassiti della quar-

tana, si scorge un corpicciuolo splendente a fresco, più spiccatamente colorabile colle aniline, visibile specialmente nel momento in cui si compie la segmentazione (v. figure), che potrebbe essere interpretato quale un nucleo. Tale corpicciuolo non si vede nei globetti della terzana, per altro è verosimile che siffatta differenza sia esclusivamente da riferirsi al diverso diametro;

4.° il fatto notevole che, in seguito al differenziamento ed allontanamento della corona di corpicciuoli tondeggianti, nelle forme di terzana rimane libero l'accennato corpo pigmentato limitato da una ben distinta parete.

2ª *Maniera di segmentazione.* — Il secondo modo di segmentazione dei parassiti della terzana dà luogo a forme corrispondenti alla fig. 15.

Ridottosi il pigmento al centro, ivi formando un piccolo e stipato ammasso (più analogo a quello dei corpi pigmentati della quartana), non soltanto la parte periferica, ma tutta la sostanza bianchiccia del corpo subisce il graduale differenziamento che conduce alla formazione dei globetti; per modo che in luogo di formarsi la elegante e regolare disposizione di globetti attorno ad un disco centrale — così da ricordare un fiore di girasole (fig. 11 a 14) — si formano dei tondeggianti ammassi di globetti che corrispondono agli irregolari *accumuli di corpicciuoli* descritti da Marchiafava e Celli. — Forme analoghe a queste riscontransi eccezionalmente anche nella quartana.

3ª *Maniera di segmentazione.* — Quanto al terzo modo di segmentazione devo ancora accennarlo in forma dubitativa, essendomi mancati i casi opportuni per seguire le forme che vi si riferirebbero, così da poter ritrarre l'assoluta certezza si tratti di una vera segmentazione.

In alcuni globuli alberganti un parassita, avvenuta la completa distruzione dell'emoglobina e raggiunto lo stadio che potrebbesi chiamare di corpo pigmentato libero, con pigmento disseminato, si osserva che il pigmento invece di ridursi verso il centro, come accade nella massima parte dei casi, si ritrae gradatamente in una zona più o meno vicina alla periferia, e che la retrazione accade in modo da determinare una linea di separazione abbastanza netta tra la parte occupata dal pigmento e quella che ne è libera. Quest'ultima parte va diventando trasparentissima, poi talvolta ne si presenta come un vacuolo; entro questo apparente vacuolo scorgesi uno, più raramente due globetti identici a quelli sicura-

mente risultanti da segmentazione. Se queste forme sieno espressione di processo formativo e se, come è probabile, esistono altre modalità del processo medesimo, è questione che richiede studi ulteriori.

*

Tale è la successione dei fatti svolgentisi nei casi tipici di febbre terzana *semplice* e in tali casi si ha la più evidente dimostrazione che i singoli accessi febbrili, rinnovantisi a giorni alterni, sono in rapporto col ciclo evolutivo (che si compie in due giorni) di un'unica generazione di parassiti, la cui maturazione e segmentazione coincide o di poco precede all'inizio di un accesso febbrile. Se non che, questo caso, come è ben noto, non costituisce punto la regola generale, ma anzi con altrettanta e forse maggiore frequenza si hanno casi più complessi.

Una delle complicazioni più comuni è rappresentata dai così detti casi di terzana doppia o duplicata. — A queste forme si applica la legge che, essendo stata da me insistentemente sviluppata riguardo alla quartana, credo superfluo documentare colla descrizione di casi speciali, e cioè che ai due accessi succedentisi ad un giorno di distanza, corrispondono due diverse generazioni parassitarie raggiungenti il completo sviluppo pure con un giorno di distanza: ove i due accessi sieno di diversa intensità, l'uno forte, l'altro leggero, è facile constatare che a quello corrisponde un'abbondante, a questo una scarsa generazione di parassiti malarici. I due accessi sono sempre in rapporto colla maturazione e segmentazione di una distinta generazione parassitaria.[1]

Ritenuta la legge fondamentale, si può facilmente comprendere, come verificandosi il caso che le generazioni parassitarie non abbiano uno sviluppo parallelo, ma procedano più o meno irregolarmente od a gruppi, da quelle due forme di febbre (terzana semplice e terzana doppia), che rientrano ancora nei tipi regolari, si possa passare a forme di febbri irregolari con accessi indistinti (non veri accessi), caratterizzati da lievi aumenti di temperatura, spesso non avvertiti dagli ammalati, e solo dimostrabili mediante scrupolose misurazioni termometriche. — Ma si dànno anche casi ancora più complicati, nei quali l'orientamento circa il tipo, a cui devonsi ascrivere, può riescire difficilissimo od anche impossibile senza una

lunga pratica in questo genere di osservazioni; ad esempio, nello stesso individuo può verificarsi la sovrapposizione di una terzana semplice o complessa ad una quartana semplice o complessa, avendosi però sempre la possibilità di distinguere e seguire le diverse generazioni parassitarie e di verificarne il rispettivo ciclo, non che il rapporto o con spiccati accessi o con lievi rialzi di temperatura a seconda che la generazione parassitaria corrispondente è scarsa o numerosa.

Un esempio di tal genere ebbi recentemente occasione di verificare sui monti di Valdieri in individuo che, colpito da febbre intermittente in seguito a prolungato soggiorno in una delle regioni più malariche della Sardegna, da oltre nove mesi andava soggetto ad accessi febbrili, non avendo ottenuto che brevi tregue in seguito a diverse cure. — Il giudizio sulla forma eccezionalmente complicata, da me formulato in base al solo esame del sangue, venne successivamente confermato dalle misurazioni termometriche fatte con accuratezza e colla voluta insistenza.

Il reperto prevalente era rappresentato da forme caratteristiche della quartana e più precisamente da una quartana triplicata (una tra le forme di quotidiana), vale a dire esistevano tre distinte generazioni parassitarie maturanti successivamente con un giorno di intervallo.

In perfetta corrispondenza col pronostico dedotto dalla diversa abbondanza delle tre generazioni, si potè verificare nell'osservazione continuata per dieci giorni, la regolare successione di un accesso intenso (temp. 40.8-41) di uno mediocre e di uno lievissimo. Siffatti accessi rientranti nel tipo della quartana insorgevano dalle 2 alle 4 pom. cessando nella notte. Ma in pari tempo l'osservazione del sangue dimostrava l'esistenza di più scarse forme presentanti i caratteri dei parassiti malarici della terzana, le quali avevano un ciclo indipendente da quelle della quartana, che maturavano e segmentavansi nelle ore pomeridiane. Delle forme di terzana esistevano pure due categorie, sviluppantisi ad un giorno di distanza l'una dall'altra, che maturavano invece nelle ore antimeridiane (dalle 8 alle 10). Queste forme indicavano una terzana doppia lieve: orbene dalle accennate misurazioni termometriche risultò appunto che, nelle ore suddette, l'ammalato presentava un rilevante aumento di temperatura (dai 36.7-37 esistente alle 6-7 ore ant. saliva a 37.8-38-38.5).

Per poco in questo caso l'infezione malarica si appalesava non già con accessi di febbre intermittente, ma con una febbre soltanto remittente

L'intermittenza era però ben pronunciata in giorni, nei quali ai più lievi accessi di terzana, corrispondevano i più forti accessi di quartana.

Noto per incidenza che in questo caso ho potuto sorprendere anche l'esistenza di scarsissime forme flagellate corrispondenti a quelle descritte da Laveran, Marchiafava e Celli, Osler e Councilmann. Malgrado i prolungati esami in tutti i periodi della giornata ed anche di sera, le poche forme in discorso a me sono apparse esclusivamente nei preparati eseguiti dalle 9 alle 11 ant., vale a dire in corrispondenza o poco dopo il periodo di maturazione delle forme di terzana. Per tale coincidenza e per la somiglianza che il corpo del flagellato presenta coi corpi pigmentati che rimangono liberi in seguito alla segmentazione, è sorto in me il dubbio che le forme flagellate vedute entrassero nel ciclo evolutivo dei parassiti della terzana, il che naturalmente porterebbe ad ammettere, cosa del resto verosimile, l'esistenza di forme non del tutto corrispondenti a quelle che a me si sono presentate nel terreno ordinario delle mie osservazioni. Se non che, mancommi l'opportunità di fare su questo punto più precise osservazioni.

*

Ricordando quanto ho diffusamente detto, coll'appoggio di casi dimostrativi, nel mio lavoro particolarmente riguardante il ciclo evolutivo dei parassiti malarici della quartana [1] e le osservazioni contenute anche in questa nota, parrebbe superfluo fermarmi sui rapporti che devono esistere tra l'intensità degli accessi e la quantità dei parassiti, ad ogni modo riporterò le conclusioni da me già date, cioè:

Anche per la terzana esiste un rapporto proporzionale tra l'intensità degli accessi e la quantità dei microrganismi malarici esistenti nel sangue quanto più abbondante è il reperto parassitario, tanto più intensi sono gli accessi, e viceversa. Ai più scarsi reperti possono poi corrispondere non accessi veri, ma soltanto spiccati rialzi di temperatura. — Qualora la quantità degli stessi microrganismi sia discesa ad un minimum, il cui li-

---

[1] Loc. cit.

vello non è con precisione determinabile (certamente varia nei diversi individui), essi possono diventare impotenti a produrre nel sangue il grado di alterazione valevole per provocare un accesso febbrile.

Alla legge già accennata non tolgono valore alcuni casi apparentemente contradditorî di accessi lievi corrispondenti a reperti piuttosto abbondanti, oppure di accessi forti in soggetti che all'esame del sangue diedero uno scarso reperto parassitario. Infatti, si presenta ovvia la supposizione che per produrre quelle differenze di risultato entrino in giuoco altri elementi all'infuori delle quantità delle forme parassitarie, come sarebbe la diversa rapidità del ricambio, la diversa eccitabilità del sistema nervoso od altre condizioni ora non determinabili. L'influenza delle diverse condizioni individuali è resa evidente anche dal fatto che nei ragazzi è quasi regola che ad un reperto parassitario scarso corrispondano accessi forti, mentre invece è in generale negli individui d'età avanzata che si osserva il fatto contrario.

*

Tra i fatti, che emergono dalla precedente esposizione, uno sopratutto parmi debba essere particolarmente rilevato per la sua importanza, sia dal punto di vista generale naturalistico-biologico, che da quello speciale clinico-patologico, cioè il fatto in se stesso che il particolare e caratteristico decorso della febbre terzana è legato allo sviluppo di un microrganismo distinto non meno biologicamente che morfologicamente da quello che produce un congenere, ma non identico processo febbrile, la febbre quartana.

Esclusivamente riferendomi al secondo punto, l'importanza clinico-patologica del fatto in discorso apparisce manifesta quando si consideri che le differenze biologiche e morfologiche del parassita della terzana, rispetto a quello della quartana, sono di tal grado, per cui dal semplice esame del sangue può tornar facile il riconoscimento della terzana e la sua diagnosi differenziale rispetto alle altre forme di febbri intermittenti malariche.

Sebbene nell'andamento di questa stessa esposizione io abbia già dovuto far cenno di tali differerenze, tuttavia credo non inutile fare un

ordinato riassunto dei caratteri differenziali di queste due varietà di parassiti malarici.

CARATTERI BIOLOGICI:

a) *Differenze del ciclo evolutivo.* — Il parassita malarico della terzana compie il suo ciclo in due giorni, quello della quartana in tre.

b) *Differenze nel carattere dei movimenti ameboidi.* — I corpi ameboidi endoglobulari della terzana hanno movimenti ameboidi molto più vivaci che quelli della quartana.

Mentre in questi, i movimenti si possono verificare con una certa facilità (giammai in grado molto spiccato) soltanto nelle prime fasi del loro sviluppo, ed anche allora di solito è necessario creare artificialmente le condizioni opportune (riscaldamento dei preparati), in quelli della terzana invece i moti ameboidi sogliono essere così vivaci, che assai difficilmente, come ho già notato, permettono di sorprendere le diverse forme, che il parassita va assumendo.

c) *Differenze del modo di agire del parassita rispetto alla sostanza del globulo ospitante.* — Il parassita della terzana decolora il globulo in modo molto più energico e rapido. Mentre nella febbre quartana la sostanza dei globuli invasi dai parassiti conserva il caratteristico colore giallo verdognolo fino all'ultima fase della distruzione, e cioè anche quando detta sostanza non è più rappresentata che da un sottile orlo, invece i parassiti della terzana spiegano rapidamente la loro azione sulla sostanza colorante, per cui accade che fin dalle prime fasi dello sviluppo, quando non occupano che una piccola parte dei globuli ospiti, questi, conservando inalterato il loro diametro, si presentano scolorati, ciò che contribuisce a farli subito differenziare dagli altri. — Questo rapido e contemporaneo scoloramento dell'intero globulo è verosimilmente in rapporto alla rapidità con cui il parassita spinge le sue propagini protoplasmatiche in tutte le parti del globulo fino alla periferia di esso.

d) Può ascriversi a questa categoria di note differenziali (probabilmente dipendendo ancora dalla speciale azione esercitata dal parassita sulla sostanza globulare) la diversa fisionomia d'insieme che assumono i globuli attaccati dal parassita nei due tipi di febbre intermittente: nella quartana siffatti globuli hanno una spiccata tendenza a raggrinzarsi, un fatto opposto si osserva invece nella terzana, nella quale i globuli ammalati — anche quando i globuli normali sono per effetto di preparazione

raggrinzati — sogliono presentarsi espansi e quali regolari dischi, che anzi direbbersi alquanto più grandi di quelli normali.

CARATTERI MORFOLOGICI. — Riguardo ai caratteri morfologici si può considerare:

a) *Una differenza nell'aspetto e nei contorni del parassita endoglobulare.* — Nella terzana il protoplasma del parassita ha un aspetto molto più tenue e più delicato di quello dei parassiti della quartana. Questi si differenziano da quelli anche perchè hanno contorni più delimitati e più netti. Questa nota differenziale è più spiccata nella prima fase dello sviluppo delle due varietà.

b) *Differenze relative al pigmento.* — Nella quartana il pigmento si presenta in forma di granulazioni e di bastoncini più grossolani che nella terzana, nelle quali granulazioni i bastoncini sono di estrema finezza. Questi si differenziano da quelli anche perchè il colore del pigmento ha un tono diverso: la differenza risulta evidente all'occhio pratico, senza che possa essere ben definita in rapporto colla scala cromatica.

c) *Differenze nel modo con cui si svolge il processo di segmentazione.* — Sono evidentissime, come già ho osservato, e tali che da sole possono permettere, nei casi semplici, la diagnosi differenziale tra terzana e quartana (v. pag. 1073). Notevolmente diverse sono le forme relative alle varie fasi del processo (mi riferisco perciò alle fig. 11 a 15 *A* e *B*); inoltre nella terzana il processo non si svolge in modo così uniforme ed invariabile, come nella quartana — ove le deviazioni dal tipo fondamentale sono rare eccezioni — ma quasi di regola si effettua con diversa modalità (vedi figure e descrizioni).

❦

Dallo stesso punto di vista clinico-patologico un altro lato della questione merita considerazione particolare: le numerose varietà di febbri intermittenti malariche che soglionsi annoverare, in *grandissima maggioranza* sono semplici varietà o combinazioni dei due tipi fondamentali, quello della terzana e quello della quartana, in quanto che precisamente devonsi riferire a parassiti che compiono il loro ciclo evolutivo in tre oppure in due giorni.

Questa osservazione vale specialmente per le così dette *febbri quotidiane* e per alcune *irregolari,* giacchè, dopo le particolareggiate dimostrazioni da me date in questo e negli altri precedenti miei lavori sulla malaria, non è il caso d'insistere per le forme classiche di *quartana* semplice o doppia e di terzana. — Adunque le *febbri malariche quotidiane,* tenuto conto della loro genesi, non rappresentano un tipo a sè, ma non sono che forme complesse di quartana e di terzana: in parte esse rientrano nel primo di questi due tipi, perchè la forma di quotidiana è da riferirsi all'esistenza di *tre* distinte generazioni parassitarie che vivono e si sviluppano contemporaneamente nel sangue, ma ad un giorno di distanza l'una dall'altra, e corrispondentemente maturano e si segmentano cagionando l'accesso ad un giorno di distanza (queste forme si potrebbero quindi indicare anche col nome di *triple* o *triplicate*); in parte invece rientrano nel tipo della *terzana,* perchè l'accesso quotidiano è da riferirsi a due distinte generazioni parassitarie che compiono il loro ciclo in due giorni, maturando e segmentandosi ad un giorno di distanza. — Con ciò non si esclude l'esistenza di altri tipi di febbre legati allo sviluppo di altre varietà di parassiti malarici. Anzi fin d'ora potremmo con fondamento parlare di un altro tipo di febbre malarica legato alla presenza nel sangue delle semilune di Laveran [1]. Queste forme, che sogliono trovarsi in casi di febbre intermittente a tipo irregolare e che, tra l'altro, sono caratterizzate dalla straordinaria resistenza al chinino, hanno uno sviluppo non ancora ben conosciuto, non potendo io ancora attribuire altro significato che quello di un'ipotesi alla successione di forme accennate e disegnate nel primo mio lavoro. Riguardo a questi casi, posso con fondamento soltanto aggiungere, che la comparsa degli accessi è legata a certe fasi evolutive delle semilune ed alla periodica comparsa di forme giovani (non pigmentate = così detti plasmodî) entro i globuli rossi. Però queste forme giovani derivate dalle semilune, anzichè procedere ad un regolare sviluppo, come le varietà della terzana e della quartana, in grande maggioranza rimangono inerti per scomparire in breve [2].

---

[1] Riferisco a queste forme certi casi di febbri intermittenti malariche a intervalli lunghi (di 5, 6, 8, 10 e più giorni) e di solito irregolari, sui quali intendo richiamare l'attenzione con una prossima nota.

[2] Facendo astrazione dalle primissime osservazioni (nelle quali il rapporto cui

L'esistenza di altri tipi non si può escludere anche pensando ai flagellati, giacchè, sebbene essi verosimilmente non rappresentino che una fase di altre forme, forse diverse (1), tuttavia la loro biologia non possiamo, per ora, dirla conosciuta.

---

accenno mi è probabilmente sfuggito) la presenza di corpi ameboidi non pigmentati o con pochissime granulazioni che di regola non si sviluppano affatto o non presentano che un lieve accrescimento (così detti plasmodî), nei casi da me studiati trovaronsi sempre in corrispondenza di forme semilunari.

(1) A pagina 1076 nel dar conto di un complicatissimo caso di infezione malarica, nel quale ho verificato la presenza di rare forme flagellate, ho accennato al dubbio che esse fossero una fase di passaggio delle forme parassitarie endoglobulari della terzana (s'intende nel caso speciale). In base a talune più recenti osservazioni, inclino ad ammettere che i flagellati possono anche rappresentare una fase dello sviluppo delle così dette semilune (*); s'intende che ciò non sostituirebbe punto la legge generale, ma verificherebbesi solo per alcune forme di semilune. Su questo punto mi riserbo di ritornare dopo ulteriori osservazioni.

(*) Dalla stessa recente comunicazione dei professori Celli e Guarnieri, che ho precedentemente ricordato, risulta aver essi pure già verificato un rapporto di sviluppo tra le semilune e le forme flagellate.

TAVOLA XLIX.

A) *Alcune fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella terzana* (*sviluppo in due giorni*).

Fig. 1.ª, 2.ª, 3.ª, 4.ª, 5.ª — 1ª *Fase*. Accrescimento progressivo del parassita malarico nelle prime 24 ore con progressivo scoloramento del globulo (trasformazione dell'emoglobina in melanina).

Fig. 6.ª, 7.ª, 8.ª, 9.ª, 10.ª — 2ª *Fase* ed incominciamento della 3ª. Ulteriore graduale sviluppo progressivo del parassita malarico fino alla maturazione. Mentre l'emoglobina è andata gradatamente scomparendo (in 8, 9, 10 la sostanza globulare è ridotta ad un pallido velamento), la melanina è considerevolmente aumentata. Nelle figure 9, 10 vedesi iniziata la riduzione del pigmento al centro. Nella fig. 10 il parassita presenta già quel differenziamento dell'orlo periferico del suo protoplasma che caratterizza il principio della 5ª fase.

Fig. 11.ª, 12.ª, 13.ª, 14.ª, 15.ª — 3ª *Fase*. Graduale differenziamento dei singoli globetti rappresentanti la nuova generazione parassitaria (Segmentazione).

In 11, 12, 13 vedesi ancora un ultimo residuo dello stroma globulare in forma di un velamento appena visibile.

Da 11 a 14 va facendosi sempre più evidente il globo centrale residuo del parassita generatore (1º modo di segmentazione).

La fig. 15 rappresenta un caso di segmentazione totale del corpo parassitario (2º modo di segmentazione).

B) *Alcune fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella quartana (sviluppo in tre giorni).*

Fig. 1.ª, 2.ª, 3.ª — Accrescimento progressivo del parassita del primo giorno di apiressia, con progressiva distruzione dell'emoglobina che viene trasformata in melanina. Non si nota un graduale scolorimento contemporaneo in tutta la sostanza globulare: la trasformazione dell'emoglobina accade come conseguenza dell' ingrossamento e dell'invasione del parassita.

Fig. 4.ª, 5.ª, 6.ª — Ulteriore accrescimento del parassita durante il secondo giorno di apiressia. Il parassita invade gradatamente la massima parte del corpo globulare, continuando la trasformazione dell'emoglobina in melanina.

Fig. 7.ª-15.ª — Terzo giorno (giorno dell'accesso, dato che l'accesso accada verso mezzodì). Sviluppo ulteriore, maturazione e segmentazione del parassita.

Nella fig. 7 esiste ancora, in forma di un incompleto e sottile orlo, una traccia di sostanza globulare, presentando ancora il tipico colore dell'emoglobina.

Nella fig. 8 la sostanza globulare è del tutto scomparsa (così detto corpo pigmentato libero).

Nella fig. 9-10 si avvia la riduzione del pigmento verso il centro, in pari tempo cominciano i primi cenni della segmentazione.

Fig. 11, 12, 13, 14. — Successive fasi del processo di segmentazione.

Fig. 15. — Allontanamento dei parassiti della nuova generazione.

C. Golgi del.

tore Milano

XXII.

SULLE FEBBRI INTERMITTENTI MALARICHE A LUNGHI INTERVALLI

(ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE, v. XIV) *

Accanto alle classiche e comuni forme di febbri intermittenti malariche — quotidiane, terzane, quartane — gli antichi scrittori di medicina collocano, soffermandosi con certa insistenza a documentarli, taluni tipi eccezionali i quali sarebbero da ciò caratterizzati, che gli accessi ritornano ad intervalli più lunghi che nelle forme ordinarie.

Ippocrate parlò di febbri *quintane, settane, nonane;* Galeno asserì di aver osservato un caso di *quintana,* e anche Tulpio menzionò un caso di *quintana,* di cui era affetta una bambina di diciotto mesi figlia di un tal chirurgo, la quale durò sino alla fine con distintissimo e non interrotto periodo. Celso rilevò la differenza tra febbre quotidiana, terzana e quartana ed accennò a tipi più lunghi « *interdum etiam longiore circuitu quaedam redeunt, sed id raro evenit* ».

Scorrendo poi a gran passi la letteratura medica, abbastanza di frequente troviamo ricordati tipi diversi con accessi ricorrenti ad intervalli più o meno lunghi.

Della *sestana* e *ottana* si trovano esempi nelle *ephemerides naturae curiosorum.* Lo Zeviani descrisse la *sestana,* che avrebbe seguìto per una intera invernata, assicurandosi della regolare successione degli accessi; e prima di lui affermò d'aver osservato la stessa forma il Gentili. Della *settana* non solamente se ne trova fatta menzione in Ippocrate, ma ancora la ricordano Tommaso da Veiga, lo Spon, il Rohde, Boerhave, Werlhoff, Tissot, ecc.; e ne parlò anche il Morgagni, il quale, anzi, si è

* Comunicazione alla Società medico-chirurgica di Pavia, 6 aprile 1889 e pubblicato nelle *Archives de Biologie,* t. XIV.

fermato a confutare le diverse interpretazioni messe in campo da altri scrittori: giustamente su questo punto egli osservava che « le febbri aventi *più lunghi intervalli,* poichè spesso succedono alla quartana, non sono per ciò da *tenersi per quartane* delle quali siano resi più lunghi gli intervalli, se contro ciò che si è stabilito non vogliamo *parimenti tenere le quartane,* quando succedono alle *terzane,* per *terzane* delle quali siano divenuti più tardi i ritorni ».

L'*ottana* trovasi più frequentemente menzionata e ne parlarono Sim. Schultz, Amato Lusitano, Ballonio, Werlhoff, De-Haen, Tissot, ecc.; la *nonana* fu, dopo Ippocrate, veduta da Zacuto Lusitano, da Werlhoff e l'accennò anche Avicenna. Della *decimana,* che durò due anni, si fa menzione dallo stesso Zacuto Lusitano ed è citata da Gilberto Inglese.

Infine non mancano le osservazioni di febbri *quatordecimane* e di *quindecimane.* Werlhoff affermò d'avere egli stesso osservato sì quella che questa forma (1).

Trascuro certe osservazioni di febbri intermittenti perfino con 30 giorni di intervallo, pel carattere di eccessivo empirismo con cui vennero presentate.

Per fermarci ad uno scrittore del passato secolo, il Borsieri, troviamo che questo celebre clinico, riferendosi all'autorità degli scrittori delle diverse epoche e coll'appoggio dell'esperienza propria, dà senz'altro come sicura l'esistenza di questi eccezionali tipi di febbre; anzi sull'argomento, in modo inusitato egli diffondesi in citazioni « *ut nullus locus de huiusmodi febbribus dubitandi sit reliquus* » (2).

L'opinione dei medici antichi trova un riscontro nelle idee popolari tuttora diffuse: è noto infatti come nei paesi malarici si dia come certa l'esistenza di tipi di febbre con accessi regolarmente ricorrenti ad intervalli di 5, 6, 8 e più giorni: il racconto di casi di tal genere a me accadde di udirlo specialmente in Sardegna.

Tutto questo è in precisa contraddizione colle idee diffusamente accettate fra patologi e clinici moderni, i quali, o nemmeno fanno cenno

---

(1) WERLHOFF. De febrib., sect. VI, § IV.

(2) J. B. BURSERIUS. Institutionum Medicinae praticae, Vol. I, Pars I. — De Inflammatione et de Febbribus. Mediolani, M.DCC.XXIV.

dell'esistenza di quegli eccezionali tipi di febbri intermittenti malariche, o le menzionano per dichiararne la insussistenza.

Non le menzionano, ad esempio, Eichhorst e Kunze.

Niemeyer asserisce non essere « constatato se in realtà esistono forme intermittenti con un ritmo di 5-6-7 giorni, e se i parossismi in certi casi siano separati da un intervallo ancora maggiore ».

Jaccoud ([1]) ritiene che « le febbri a ritmo prolungato alle quali venne dato il nome di quintane, settane, ottane (accessi ad intervallo di cinque, sette, otto giorni) oggidì non possono essere ammessi senza riserve; è assai verosimile che il lungo intervallo di apiressia presenti in realtà dei piccoli accessi apprezzabili soltanto col termometro o coll'analisi delle orine; le osservazioni di Sidney Ringer e di Zimmermann giustificano questa osservazione ».

Laveran ([2]) scrive che i tipi di febbre intermittente che ha potuto constatare sono quelli di quotidiana, terzana, quartana, « l'esistenza di tipi più complicati, egli aggiunge, febbri quotidiane doppie, terzane e quartane doppie, ecc., o ad intermittenze più grandi, febbre quintana, sestana, settimana, ottana, non mi sembra assolutamente dimostrata: queste lunghe intermittenze si spiegano quasi sempre colla soppressione di alcuni accessi sotto l'influenza del solfato di chinina ».

Se Laveran ha potuto esprimere il giudizio qui ricordato, vuol dire che a lui è mancata l'opportunità di studiare casi adatti per quel rilievo, giacchè avendo egli giuste conoscenze sui rappresentanti del miasma malarico, non gli sarebbe altrimenti sfuggita la natura malarica dei casi medesimi; ma per ciò che riguarda gli altri moderni clinici e patologi, della nessuna fede che presso di essi han potuto trovare le osservazioni degli antichi, portanti ad ammettere l'esistenza delle febbri intermittenti malariche a lunghi intervalli, possiamo facilmente darcene ragione considerando, che, mentre finora è mancata la diffusa conoscenza di criterî ineccepibili (quali si posseggono ora) per verificare con assoluta certezza l'esistenza della infezione malarica, massime nei casi scostantisi dal

([1]) JACCOUD. Traité de Pathol. interne, III édit. Paris, 1873.

([2]) A. LAVERAN. Traité des fièvres palustres. Avec la description des microbes du paludisme, Paris, Octave Doin, 1884.

comune andamento, d'altra parte, gli accessi febbrili eventualmente ricorrenti a lunghi intervalli, troppo facilmente si prestano a diverse interpretazioni, lasciando aperto l'adito ad obbiezioni, che tolgono valore dimostrativo ai risultati dell'osservazione clinica pura. Rispetto ai casi di questo genere, è infatti ovvio di supporre trattisi di febbri terzane o quartane, delle quali, per effetto di cura o per altre non determinabili influenze, sia mancato o passato inavvertito qualche accesso; oppure si tratti di febbri d'altra natura con alcune accidentali periodiche ricorrenze. — A quest'ultima obbiezione si potrebbe attribuire un peso tanto maggiore, in quanto che nei paesi malarici, con facilità veramente eccessiva, si tende ad ammettere che le febbri eventualmente separate da intermittenze o anche semplicemente remittenti, siano da riferirsi all'influenza malarica.

Quale fra le due opposte opinioni possiamo noi giudicare conforme al vero? Sono veramente ingiustificate così le antiche osservazioni, come la diffusa credenza popolare, favorevoli all'esistenza di febbri periodiche di malaria ricorrenti a lunghi intervalli?

Gli studî clinici ed etiologici sulle febbri malariche, che ho fatto in questi anni, già da tempo hanno in me creata la convinzione armonizzante coi dati registrati dagli antichi medici: ho anzi esplicitamente manifestato quel convincimento in parecchie occasioni. Tra l'altro, nell'ultimo mio lavoro sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici [1], dopo aver fatto la diagnosi differenziale dei parassiti della terzana, rispetto a quelli della quartana, ed aver enumerati i dati morfologici e biologici che rendono possibile quella distinzione, rivelando come le note semilune di Laveran abbiano una biologia affatto diversa da quella delle comuni forme endoglobulari, cui legansi i classici tipi di febbri terzane, quartane e loro combinazioni, accennai senza riserve alla verosimile esistenza di altri tipi legati al ciclo biologico delle stesse forme semilunari. Nella stessa occasione ho di più precisato che, a differenza di quanto accade per le forme endoglobulari

[1] C. Golgi, « Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella febbre terzana. Diagnosi differenziale tra i parassiti endoglobulari malarici della terzana e quelli della quartana » (*Arch. per le scienze mediche,* vol. XIII, 1889 e *Fortschritte der Medicin,* N. 3, Februar 1889). — V. queste « Opera omnia », pag. 1063.

della terzana e quartana, lo sviluppo delle semilune non ha luogo in un periodo costante di tempo, e che, di conseguenza, i tipi da me supposti non erano ad intervalli regolari e costanti, come nella massima parte delle febbri malariche, ma ad intervalli irregolari.

Ciò che allora ho esposto col massimo riserbo, giacchè se le precedenti mie osservazioni erano sufficienti per convincere me, non potevano valere quali documenti di prova per altri, dopo aver raccolto ulteriori dati, non esito ad esporlo ora quale accertata conoscenza.

Sebbene non frequenti, pure esistono febbri intermittenti malariche caratterizzate da accessi che ricorrono ad intervalli di 5-6-8-10-12 e non ho difficoltà ad aggiungere (quantunque in proposito io non possegga osservazioni personali) perfino 14, 15 giorni.

Conformemente alla legge generale da me dimostrata, anche siffatti tipi febbrili sono legati al ciclo biologico di speciali parassiti malarici; però queste febbri, a differenza delle classiche forme di terzana e quartana, non hanno un andamento tipico e regolare, ma presentano in ogni singolo caso accessi ricorrenti ad intervalli di varia durata. I parassiti malarici, dai quali le medesime forme febbrili dipendono, in tutti i casi da me fino ad ora studiati, erano rappresentati dalle accennate forme semilunari di Laveran, il cui ciclo evolutivo, per quanto dalle stesse mie osservazioni risulta, non compiesi entro un limite di tempo costante e ben determinato, ma in un periodo di varia durata e diverso nei diversi soggetti, ed anche nello stesso ammalato, a seconda di circostanze non ancora determinate.

Fra le osservazioni raccolte, la seguente è riuscita più che tutte dimostrativa, anche perchè, riferendosi ad ammalato che per oltre due mesi fu degente nel comparto ospitaliero che io dirigo, ho potuto avere l'opportunità di verificare, mediante le giornaliere misurazioni termometriche, i periodi di ritorno degli accessi febbrili, ed anche di seguire passo passo, colla maggiore possibile precisione, le modificazioni presentate dal parassita (semilune).

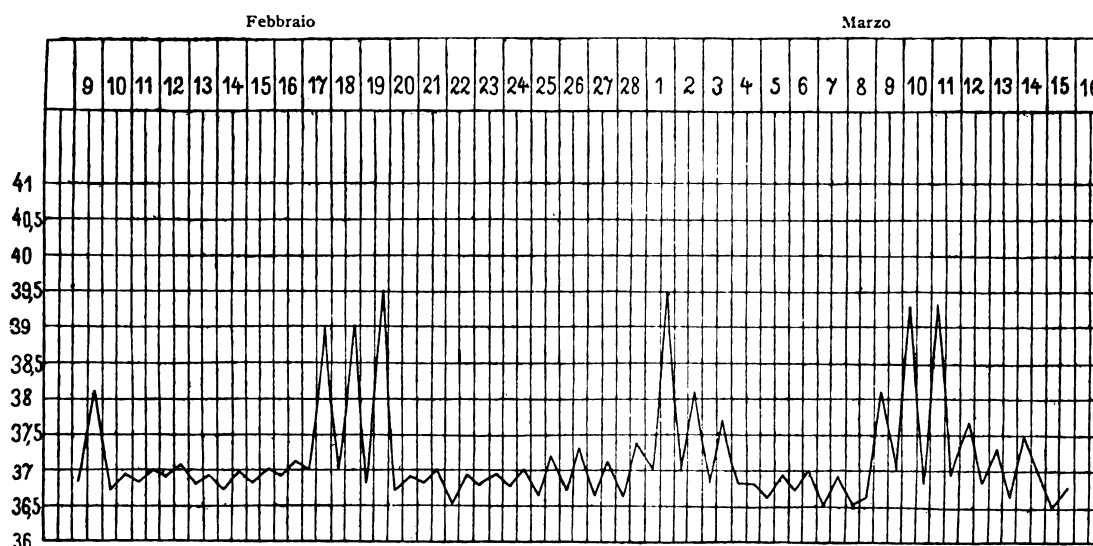
Trattasi di un ragazzo dodicenne, certo Mestorini Francesco contadino di Breme. Collocato nel mio comparto il 3 Gennaio 1889, poichè dalla sua relazione risultava che da oltre 5 mesi (dall' Agosto) era affetto da accessi di febbre intermittente che ricorrevano ogni giorno, sebbene con tipo non regolare, venne subito praticato l'esame del sangue. Il ben ca-

ratteristico reperto malarico ottenutone risultò da prima assai complicato, così da riescire difficile un orientamento sul tipo dell'infezione. In questi primi esami precisamente riscontraronsi: 1.° Corpi pigmentati liberi appartenenti alle categoria delle semilune, s'intende colla varietà di forma che rappresentano le diverse loro fasi di sviluppo (corpi tondeggianti, ovali più o meno allungati, diritti o leggermente incurvati, spiccate forme semilunari). 2.° Forme ameboidi endoglobulari, spettanti al tipo dei parassiti, malarici della terzana, e anche queste a diverso periodo di sviluppo. 3°. Forme ameboidi endoglobulari non pigmentate, quella varietà che, di regola, non si sviluppa (forme corrispondenti ai plasmodî non pigmentati di Marchiafava e Celli). 4.° Finalmente di tratto in tratto talune forme flagellate.

Dal reperto si fece giudizio di *terzana irregolare* (parassiti malarici sviluppantisi non a gruppi paralleli, ma seguentisi ad ineguali distanze) sovrapposta a quella forma di irregolare infezione malarica, che è legata alla presenza nel sangue dei corpi semilunari.

Parve da prima che l'ammalato, appunto per la complicazione ed irregolarità del reperto, mal si presentasse per un'osservazione accurata sul rapporto degli accessi febbrili col ciclo evolutivo degli emoparassiti; se non che, senza cura di sorta, e per solo effetto delle migliorate condizioni igieniche generali e di nutrizione, il reperto del sangue andò rapidamente semplificandosi in modo che al 4°-5° giorno di degenza rimanevano le *sole semilune* e anche queste in quantità non grande. A questo punto, mancati gli accessi quotidiani riferibili ai parassiti della terzana, e succedutisi parecchi giorni di apiressia, senza l'esame del sangue avrebbesi potuto supporre la guarigione; invece, fissata l'attenzione sulle forme semilunari *esclusivamente rimaste*, incominciò il periodo delle più rigorose osservazioni che formano la base di questa nota.

Mentre quanto ai dati riferentisi al decorso clinico, mi limito a riportare la *curva termometrica*, dedotta dalle ripetute giornaliere misurazioni, come quella che da sola riassume tutto quanto, nel riguardo clinico, il caso può offrire di interessante; circa il reperto del sangue devo invece dar conto di una serie di dati, subito rilevando che ai dati clinici attribuisco valore dimostrativo solo in quanto ho potuto stabilirne il rapporto col reperto microscopico del sangue.

Ecco la curva:

Curva termometrica in un caso di febbre intermittente malarica a lunghi ed irregolari intervalli. — Gli accessi, o semplici rialzi di temperatura, veggonsi raggruppati in guisa che pei consecutivi 3 giorni con accesso febbrile, od elevazione di temperatura, si hanno 5-10 giorni di apiressia.

Osservando questa curva (per ovvie ragioni tipografiche dovetti limitarmi ad una parziale riproduzione del tracciato), si può a colpo d'occhio rilevare non trattarsi di un unico accesso ripetentesi ad intervalli più o meno regolari; bensì di tre accessi (accessi veri o almeno rialzi di temperatura) raggruppati in guisa che, mentre i singoli accessi succedevansi ad un giorno di intervallo, i gruppi degli accessi erano separati da periodi della durata da 5 a 12 giorni. Risulterà appresso come del raggruppamento e della varia durata degli intervalli si possa dar ragione tenendo conto del reperto; tale raggruppamento e la durata degli intervalli era in così stretta e sicura relazione col reperto microscopico dei parassiti malarici del sangue, che detto andamento della febbre poteva essere a priori calcolato in base al semplice esame microscopico del sangue.

È superfluo il dire che i criterî per giudizio siffatto emergevano delle insistenti quotidiane osservazioni del sangue; mediante queste osservazioni potevasi verificare che le forme semilunari esistenti nel sangue, lentamente sviluppandosi, solo in capo al detto periodo di 9-13 giorni raggiungevano quel grado di sviluppo nel quale, per un processo di interno differenzia-

mento, aveva luogo la produzione e l'emissione di giovani corpicciuoli, che invadevano altri globuli rossi entro i quali scoprivansi poi coi noti caratteri dei corpicciuoli protoplasmatici non pigmentati, immobili o dotati in debole misura, di carattere ameboideo. Alla maturazione lenta delle poco numerose forme, dovevansi i lunghi periodi di apiressia. A ciò che le forme semilunari non trovavansi tutte allo stesso livello di sviluppo, ma esistevano in gruppi maturanti a 20-30 ore di distanza, evidentemente era invece da attribuirsi il raggruppamento degli accessi o meglio il succedersi — dopo la lunga apiressia — dei 3 accessi più o meno spiccati.

Pertanto, nello stesso modo che le quartane doppie o triple debbonsi riferire a 2-3 generazioni di parassiti malarici maturanti ogni 3 giorni e ad un giorno di intervallo e le terzane doppie sono invece da riferirsi a 2 generazioni di parassiti malarici maturanti in 2 giorni, ecc., così nel caso presente si poteva ben dire trattarsi di una nonana o dodicimana tripla, giacchè i gruppi di accessi erano legati ad un gruppo di parassiti malarici maturanti lentamente o con un ciclo evolutivo della durata di 7-12 giorni, essendo però ciascuna categoria del gruppo separata dall'altra da un periodo di 24-30 ore.

Questi sono i dati fondamentali riguardanti il rapporto tra il decorso clinico e lo sviluppo delle forme parassitarie esistenti nel sangue.

Richiamando ora più particolarmente l'attenzione sui giornalieri reperti del sangue, parecchi punti meritano di essere considerati, e cioè:

1.° *Progressivo sviluppo delle forme semilunari.* — Nel corso dei 5-12 giorni di perfetta apiressia, le forme semilunari [1] presentavano un lento e graduale sviluppo, passando dalla forma rotonda alla ovale, quindi alla bastonciniforme, senza o con accenno di curva, da ultimo alla caratteristica forma semilunare curva, prima poco, poi molto pronunciata.

Queste osservazioni mi fanno sempre più inclinare ad ammettere che lo schema di sviluppo da me dato nelle figure da 35 a 43 del mio la-

---

[1] Stimo non inutile ripetere che comprendo sotto il nome di semilune tutte le varietà di forme che rappresentano le diverse fasi di sviluppo di questa categoria di parassiti malarici; sotto lo stesso nome, quindi figurano forme che sono ben lontane dalla semilunare.

voro sulla malaria pubblicato nel 1886 ([1]) corrispondano con sufficiente esattezza al vero.

2.° *Invasione nel sangue di giovani corpuscoli non pigmentati in corrispondenza di ciascun accesso.* — Già in precedenti casi, nei quali l'infezione era rappresentata dalle semilune, io aveva fermata la mia attenzione sulla periodica comparsa, in corrispondenza degli accessi, e successiva e più o meno rapida scomparsa dei piccoli corpicciuoli protoplasmatici dotati di movimento ameboide od immobili e in forma di cerchi. Ma in causa della maggior complicazione del reperto, non era riuscito a riconoscere con sufficiente sicurezza la legge. Il caso qui riferito, per la maggior lontananza degli accessi, m'ha permesso di verificare con maggior precisione il fatto. Mentre nei lunghi periodi di apiressia, all'infuori della presenza delle semilune libere, rispetto ai globuli rossi il reperto era negativo, la comparsa degli accessi febbrili era costantemente, riguardo al sangue, contrassegnata da una invasione in esso, e corrispondente comparsa entro i globuli rossi, di una notevole quantità di corpicciuoli ameboidi non pigmentati e di scarse forme flagellate. I primi, anzichè procedere ad un ulteriore sviluppo, come è la regola per le forme endoglobulari della febbre terzana e quartana, senza somministrazione di chinino e senza altre cure, entro 12-24-36 ore scomparivano. Durante questo periodo di soggiorno endoglobulare i medesimi corpicciuoli ameboidi si ingrossavano alcun poco acquistando pochi e finissimi granuli di melanina, in certo modo accennando ad assumere i caratteri delle forme a ciclico sviluppo (della terzana o quartana), ma poi, invece di progredire, scomparivano, probabilmente per disgregazione granulare. Le forme flagellate scomparivano entro poche ore.

3.° *Possibilità di un passaggio dall'una all'altra forma di parassiti malarici.* — Il fatto, da ultimo menzionato, che (a differenza delle forme giovani risultanti dalla segmentazione dei parassiti della terzana e quartana, le quali, come è dimostrato dalle mie ricerche, entro i globuli rossi percorrono un regolare ciclo evolutivo fino alla fase riproduttiva, cioè seg-

([1]) C. GOLGI, « Sull'infezione malarica » (*Archivio per le Scienze Mediche*, vol. X. 1886, Torino). — V. queste « Opera omnia », pag. 989.

mentazione), le forme giovani derivanti dalle semilune, di *regola* s' arrestano nel loro sviluppo prima di arrivare alla fase riproduttiva, costituisce altra fra le note differenziali fra le due sorta di parassiti malarici. Nello stesso tempo, però, l'accenno di sviluppo, dianzi da me notato per alcune di quelle forme ameboidi, fa pensare alla possibilità che, eccezionalmente anche giovani forme derivanti dalle semilune, possano, se per avventura dotate di maggior resistenza, procedere nel loro sviluppo fino alla segmentazione ed assumere, così, i caratteri ed il significato dei parassiti a sviluppo ciclico propri della terzana e quartana. Clinicamente ciò tradurrebbesi nella sovrapposizione di una febbre terzana o quartana ad una febbre irregolare. Il reperto fornito nei primi giorni di degenza nell'ospedale dal caso, sul quale io ho qui particolarmente richiamata l'attenzione, darebbe fondamento a questa supposizione.

4.° *L'irregolarità degli accessi corrisponde all'irregolare sviluppo delle forme parassitarie.* — Merita pure venga separatamente presa in esame anche l'irregolarità, rispetto al tempo, con cui ha luogo lo sviluppo delle semilune, alla quale irregolarità è legato l'atipico andamento di talune febbri intermittenti malariche. Siffatte differenze, circa la durata dello sviluppo, come già ho notato, si verificano, non soltanto nei diversi soggetti, ma ben anco nello stesso individuo e nel decorso della stessa infezione. — Se, intorno alle cause di cotali differenze, finora nulla può dirsi di preciso, non è però meno importante il significato del fatto, anche nei riguardi della pratica. Infatti, mentre il verificare nel sangue la presenza delle forme parassitarie a sviluppo ciclico, permette di stabilire con precisione, non soltanto se trattasi di terzana o quartana e loro complicazioni, ma anche il giorno e quasi l'ora di insorgenza dell'accesso febbrile, invece nulla di tanto preciso è possibile, qualora l'esame del sangue dimostri che l'infezione è rappresentata dalle semilune.

A codeste deduzioni s'oppongono, non soltanto le accennate irregolarità di sviluppo e la mancanza di una legge più o meno costante circa il tempo, che impiegano le semilune per raggiungere il grado di maturazione voluto perchè in esse compiasi il processo riproduttivo, ma anche la mancanza di dati morfologici che valgano a caratterizzare in modo preciso, come accade per le forme della terzana e della quartana, le diverse fasi di sviluppo (e specialmente le ultime più avanzate) delle forme semilunari. Si possono bensì riconoscere quali sieno le più mature, ma

col voler precisare quando sia imminente la fase riproduttiva, si va incontro ad errori di giudizio, giacchè talvolta verificansi dei ritardi tanto sorprendenti, quanto inesplicabili.

Ora, se non soltanto non si può precisare entro qual periodo di tempo le semilune compiono certo ciclo e se, anzi, è noto che, per cause non determinabili, in proposito esistono differenze nei diversi casi ed anche nell'andamento del caso stesso, è evidente che pei casi, nei quali l'infezione è rappresentata dalle semilune, deve mancare la possibilità di stabilire, in base al semplice esame del sangue, i dati clinici relativi al tipo febbrile ed all'insorgenza degli accessi, essendo, dopo tutto, così il tipo febbrile come i singoli accessi sempre legati ad una ben determinata fase evolutiva dei parassiti malarici.

Tenendo conto di questi dati, facilmente possiamo darci ragione del come allo stesso reperto di sole semilune possano corrispondere tipi svariati di febbri intermittenti e precisamente come accanto a febbri ad intervalli più o meno lunghi, possano esistere, sempre collo stesso reperto, febbri a brevi intervalli e perfino quotidiane semplici e doppie e ben anco subentranti: io stesso ho potuto verificare parecchi di siffatti casi.

È superfluo il dire che la vicinanza degli accessi può derivare, oltrechè da uno sviluppo eventualmente più accelerato, anche da uno sviluppo graduale a gruppi procedenti a brevi intervalli e maturanti a breve distanza: d'onde una periodica successiva diffusione di giovani forme nel sangue.

5.° *Straordinaria resistenza delle semilune all'azione della chinina.* — Altro lato, di importanza essenzialmente pratica, per cui vuol essere considerato il reperto di semilune, cosa del resto ormai notata da tutti quelli che di tale argomento si sono occupati, è la straordinaria resistenza che le semilune presentano rispetto alla chinina: quasi direbbesi che, a somiglianza delle forme durevoli degli schizomiceti, sieno pressochè insensibili all'influenza dei comuni agenti (rispetto alla chinina, le mie esperienze esclusivamente riguardano le ordinarie dosi terapeutiche). Ad es., nel caso da me particolarmente menzionato in questa nota, dopo 10 grammi di chinina somministrati nel corso di 8 o 9 giorni (quindi, in media, più di 1 grammo al giorno) l'infezione, sebbene mancassero gli accessi, non era ancora completamente estinta. In una serie di altri casi dello stesso genere m'avvenne altrettanto. Rilevo il fatto senza soffermarmi sulle ovvie considerazioni cui darebbe argomento.

6.° *Le forme flagellate possono rappresentare una transitoria fase di sviluppo anche delle semilune.* — Riguardo al caso qui riferito, altro fra i fatti meritevoli di considerazione è la regolare e periodica comparsa di forme flagellate. Tale comparsa ebbe luogo costantemente nei giorni degli accessi febbrili — colla precedenza di alcune ore rispetto a questi — ed in corrispondenza della invasione nel sangue dei corpicciuoli ameboidi endoglobulari non pigmentati e delle forme tondeggianti od ovali libere, ma non flagellate, e quando, corrispondentemente, diminuiva il numero delle forme tipicamente semilunari e di sviluppo più avanzato. Per siffatte coincidenze, mi crederei autorizzato a considerare le forme flagellate come omologhe delle forme rotonde pigmentate libere che, fin dal primo mio lavoro sulla malaria (v. corrispondenti figure), ipoteticamente io ho disegnato come rappresentanti delle prime fasi dello sviluppo progressivo delle semilune (s' intende dello *stadio libero*) [1].

Inclino ad ammettere che tanto quelle come queste compariscano nel sangue quando le semilune hanno raggiunto la perfetta maturazione quale manifestazione di un processo di segmentazione o di rottura delle semilune. Se non che, non essendo riuscito a constatare in modo diretto, coll'osservazione microscopica continuata, questa trasformazione, al concatenamento delle forme qui accennate devo ancora attribuire soltanto il valore di una molto verosimile ipotesi [2].

---

[1] L'espressione *stadio libero* include la supposizione di uno stadio precedente di sviluppo endoglobulare, la quale supposizione si presenta affatto naturale, specialmente se si tien conto della melanina, di cui le semilune sono provviste. — Per ciò che riguarda il modo di sviluppo endoglobulare delle semilune descritto da Marchiafava e Celli e Guarnieri, io devo soltanto confessare che finora a me non è riescito di constatare tale sviluppo.

[2] Questa supposta fase formativa delle semilune verosimilmente si svolge come segue: quando esse hanno raggiunto un certo determinato grado di maturazione con corrispondente differenziamento del protoplasma, in conseguenza di un processo dissolutivo della rispettiva membrana, avverrebbe in esse una specie di rottura. — Per effetto di questa, i corpicciuoli ameboidi, a quel punto già differenziatisi dal protoplasma occupante la zona periferica delle semilune, diverrebbero liberi e andrebbero a invadere i globuli rossi; in pari tempo diverrebbe pure libero nel plasma il nucleo centrale, contenente il pigmento delle semilune, presentandosi coi caratteri dei corpi pigmentati tondeggianti a contorno spiccato e dotati di speciale rifrangenza (da me considerati

Dopo avere in questo, e più nei precedenti miei lavori sulla malaria sviluppata e dimostrata la legge che il periodico ritorno delle febbri intermittenti malariche è legato al ciclo evolutivo degli emoparassiti malarici *(amoeba malariae)*; che la differenza nei tipi febbrili dipende da differenze biologiche degli stessi emoparassiti (diversa durata del ciclo); e che precisamente l'insorgenza degli accessi in ogni caso essenzialmente coincide colla invasione nel sangue di giovani forme derivanti dal processo di riproduzione (processo che di regola accade mediante segmentazione dei parassiti che hanno compiuto una determinata fase evolutiva); dopo aver sviluppato queste leggi, dico, si presenta giustificato il quesito, se tutte le forme cliniche di febbre malarica possano essere riferite a differenze biologiche e morfologiche delle diverse forme di parassiti malarici e se per avventura si presenti ora il caso di tentare altra classificazione od un nuovo raggruppamento delle febbri malariche sulla base di questi nuovi studi.

Sebbene le nostre conoscenze su questo argomento siano ora sorprendentemente allargate ed abbiano acquistato tanta precisione, che taluni punti, dianzi ancora perfettamente oscuri, possono essere spiegati e precisati quasi colla sicurezza di un calcolo matematico, tuttavia le conoscenze medesime non sono ancora tanto complete da potersi credere autorizzato un tentativo come quello. Del resto non sarebbe nè utile, nè opportuno introdurre mutamenti nella classificazione clinica, ora generalmente ammessa e consacrata dalla tradizione, delle febbri intermittenti, tanto più che nei rapporti della pratica clinica sarebbe pressochè impossibile adottare una classificazione basata su criteri così precisi, di carattere così rigorosamente scientifico e di verifica punto facile, come sarebbero quelli dei rapporti ora accennati.

Però, mentre faccio queste riserve e dichiarazioni, giudico, non soltanto conveniente, ma quasi indispensabile che nel campo della clinica

---

come rappresentanti del 1° stadio di sviluppo delle semilune); i quali corpi appunto in questo primo stadio potrebbero talvolta essere forniti di flagelli (*).

(*) Devo qui notare che, secondo le più recenti osservazioni di Canalis, le forme rotonde derivano da un rigonfiamento delle forme semilunari e che le stesse *successivamente* vanno incontro ad un processo di segmentazione.

scientifica si tenga conto di criteri risultati dalle nuove conoscenze che ora s'andarono sviluppando.

Pertanto, in base al rapporto, ormai rigorosamente dimostrato, tra diversi tipi febbrili e i diversi cicli evolutivi dei parassiti malarici, credo che fin d'ora, senza pregiudizio di ulteriori aggiunte, si debba ammettere l'esistenza dei seguenti tipi febbrili fondamentali:

1.° Febbri intermittenti legate al ciclo evolutivo di parassiti che si sviluppano in due giorni.

A questa categoria corrispondono i tipi clinici della terzana e di alcune quotidiane. (Come ho dimostrato, talune quotidiane sono dovute alla maturazione quotidiana di due generazioni dei parassiti della terzana).

2.° Febbri intermittenti legate al ciclo evolutivo di parassiti che si sviluppano in tre giorni.

Questa categoria comprende i tipi clinici della quartana, della quartana doppia e di alcune quotidiane o quartane triple. (Queste ultime sono legate alla maturazione quotidiana di tre generazioni di parassiti compienti il loro ciclo in tre giorni, ma che arrivano alla maturazione con un giorno di distanza l'una dall'altra).

3.° Febbri intermittenti legate alla presenza nel sangue di quelle forme, di significazione non ben determinata e compienti il loro sviluppo in un periodo non costante, che sono comunemente designate col nome di semilune.

A questa categoria appartengono molte febbri intermittenti a tipo incostante e come figurano qui le febbri intermittenti a lunghi intervalli, così si possono in questo stesso gruppo includere molte febbri ad intervalli brevi e ben anco talune quotidiane e perfino delle subcontinue e delle quotidiane subentranti. Nella cerchia delle mie osservazioni queste forme hanno figurato in una proporzione molto limitata.

*

Come già in precedenti lavori mi sono studiato di far rilevare, risulta da questi studi che le numerose varietà di febbri intermittenti malariche, che dal punto di vista clinico soglionsi annoverare in grandissima maggioranza sono semplici varietà e combinazioni dei tipi fondamentali.

Di questa osservazione importa che si tenga conto sopratutto riguardo alle così dette febbri *quotidiane* e talune irregolari. Stando alle conoscenze attuali, e finchè le ulteriori osservazioni non dimostrino l'esistenza di parassiti malarici i quali compiendo il loro ciclo evolutivo nel giro di un giorno, colla segmentazione da 24 in 24 ore, diano origine ad accessi quotidiani, *le febbri malariche quotidiane*, considerata la loro genesi, in maggioranza risultano dalla sovrapposizione di diversi tipi. Precisamente: in parte rientrano nel tipo della *quartana*, essendo la forma quotidiana da riferirsi all'esistenza nel sangue di tre distinte generazioni parassitarie, che vivendo nel sangue vi si sviluppano contemporaneamente, però ad un giorno di distanza l'una dall'altra, e che, corrispondentemente, maturano e si segmentano con un giorno di intervallo, cagionando i quotidiani successivi accessi (queste forme si potrebbero anche designare col nome di quartane triple) — ; in parte invece rientrano nel tipo della *terzana*, perchè l'accesso quotidiano è da riferirsi a due distinte generazioni parassitarie, che compiono il loro ciclo in due giorni, maturando e segmentandosi ad un giorno di distanza — ; in parte ancora vanno ascritte alle infezioni malariche caratterizzate dalla presenza delle così dette semilune, qualora, esistendo tali forme in quantità rilevante e con gradazioni successive di sviluppo, ne risultino dei gruppi, che, maturando giorno per giorno, diano luogo a corrispondenti quotidiane invasioni di giovani forme nel sangue.

Se accanto alle terzane, quartane, irregolari e loro complicazioni, debbasi annoverare anche un *vero tipo distinto di febbre intermittente quotidiana*, nel senso che esistano dei parassiti malarici che, completando il loro ciclo nel giro di un giorno, debbano produrre quotidiani accessi, a me non fu dato verificarlo, ma non per questo io mi credo autorizzato a negarne l'esistenza. Delle eventuali obbiezioni in proposito non sarebbero da parte mia in alcun modo giustificate, giacchè finora io non ebbi l'occasione di studiare casi di infezione acutissima e neanche di perniciosa [1].

---

[1] In una nota testè pubblicata i professori Marchiafava e Celli dichiarano di credersi « non lontani dal vero » ritenendo esista speciale gruppo di febbri (febbri predominanti nell'estate e nell'autunno in Roma) nelle quali « i plasmodî malarici compiono il loro ciclo di vita in un tempo brevissimo, donde gli accessi veramente quotidiani, le febbri subentranti e subcontinue ». In questi casi, essi aggiungono « la

Si presenta qui l'opportunità di altra osservazione:

Nell'ultimo mio lavoro sulla malaria, toccando questa stessa questione del raggruppamento delle febbri intermittenti malariche in rapporto colla biologia dei parassiti malarici, io ho detto che l'esistenza di altri tipi non potevasi escludere anche pensando ai flagellati, la cui biologia non può dirsi perfettamente conosciuta. Ora, sebbene le conoscenze su quest'ultimo rapporto non siano sufficientemente precisate, tuttavia, ritenendo si possa ormai ammettere che i flagellati malarici non rappresentino una varietà distinta o una specie a sè, ma soltanto una fase di sviluppo di altre forme, non credo sia il caso di pensare più oltre all'esistenza di altri tipi febbrili eventualmente legati alle forme in questione.

Sarebbe piuttosto il caso di dover discutere tale questione riguardo ai piccoli corpi endoglobulari non pigmentati e generalmente ameboidi (così detti plasmodî non pigmentati di Marchiafava e Celli) sui quali particolarmente fermarono l'attenzione i prof. Marchiafava, Celli e Guarneri sostenendo essere queste *le forme più comuni e diagnosticamente le più importanti*.

Se non che, quanto alla possibilità che a codeste forme sia legato un tipo speciale di febbre intermittente malarica, o che esistano febbri intermittenti con reperto esclusivamente rappresentato dagli stessi corpicciuoli non pigmentati (come dagli stessi osservatori è ammesso), devo ripetere che nella cerchia delle mie osservazioni, non soltanto non si verificarono casi dai quali io possa trarre argomenti favorevoli a quella supposizione, ma che detti corpicciuoli ameboidi non pigmentati, che di regola non si sviluppano o non presentano che un lieve grado di accrescimento, da me non vennero mai trovati quale reperto unico, ma sempre in corrispondenza delle forme semilunari (¹).

Con ciò, lungi dal volere sollevare dubbî intorno a quanto su questo speciale punto sostengono gli osservatori testè ricordati, intendo anzi rimettermi in tutto alle loro osservazioni.

---

scissione occorre talora prima che i plasmodî abbiano sottratto emoglobina al globulo rosso e convertitala in melanina ». — Anche su questo punto io devo limitarmi a dichiarare essermi mancata la possibilità di verificare fatti dimostrativi.

(¹) Faccio qui astrazione delle forme a regolare ciclo evolutivo della terzana e quartana, le quali, nelle prime ore del loro sviluppo si presentano senza pigmento.

Però questa dichiarazione non mi dispensa dal farne un'altra in senso restrittivo, che giudico necessaria sopratutto per ciò che, mentre all'asserto surricordato « *che i corpicciuoli ameboidi non pigmentati sono le forme più comuni e diagnosticamente più importanti* » si vuole attribuire il valore di una legge generale, io devo invece ritenere che chi s'accingesse a far ricerche tenendo per criterio direttivo quell'asserto, andrebbe incontro a disappunti e ad erronee conclusioni.

Infatti, se si considera, che, pur avendo studiato parecchie centinaia di casi e fatto osservazioni non in una sola, ma in diverse zone malariche d'Italia (Lombardia, Piemonte, Toscana, Sardegna), non soltanto il reperto rappresentato dalle forme ameboidi endoglobulari non pigmentate, non mi si è presentato come il più comune e più caratteristico, ma come il meno frequente, e di più sempre associato a forme pigmentate, e che invece, nelle intermittenti più o meno regolari ho trovato sempre le forme percorrenti più o meno regolarmente il ciclo evolutivo che ho con insistenza descritto, se considero tutto questo, dico, non si può a meno di ritenere che quell'asserto possa avere valore di legge soltanto sotto certe condizioni di località, per talune forme di infezione, che non sono le più diffuse, e, forse, per certi periodi dell'infezione.

Ad esempio, devo ritenere che quel carattere debba precisamente verificarsi per le infezioni malariche di Roma e, forse, in altre zone ove la malaria domina con eguale carattere di intensità; e più particolarmente per le febbri subcontinue e subentranti che appunto dominano in Roma (1).

Mentre con ciò intendo richiamare l'attenzione sulle differenze nel modo di manifestarsi dell'infezione legate alle diverse località, rilevo come questa stessa condizione verosimilmente includa altre cause di differenza; quelle cioè del carattere più o meno grave, più o meno acuto, più o meno complesso dell'infezione.

(1) Su questo punto, cioè che in Roma prevalgano le febbri intermittenti malariche esclusivamente legate alla presenza di forme endoglobulari non pigmentate, debbo qui aggiungere che secondo le recentissime osservazioni di Canalis fatte a Roma, questo dato di Marchiafava e Celli non sarebbe esatto, avendo Canalis verificato, in accordo colle mie osservazioni che, anche in Roma, insieme colle forme senza pigmento si trovano sempre forme pigmentate.

Si deve infine tenere in considerazione anche la diversa proporzione con cui, nei diversi luoghi, si presentano i casi di infezione iniziale (febbri malariche primitive) e quelli, nei quali l'infezione ha, in certo modo, subìto un adattamento all'organismo, od una attenuazione.

Che nel reperto caratteristico dell'infezione malarica esistano differenze legate alle diverse località, appare manifesto anche dal confronto delle osservazioni mie con quelle fatte dal Laveran in Algeria.

Infatti, mentre negli ammalati studiati a Costantina la presenza di semilune sole, od associate ad altre forme, dall'osservatore ora nominato venne verificata nella proporzione di oltre il 79 p. 100 (73 volte in 92 esami) [1], nei casi studiati da me, invece, tale reperto ha figurato nella tenue proporzione del 7 od 8 p. 100.

Tenendo conto di tutto questo, credo si possano facilmente spiegare le differenze fra certi risultati miei, prevalentemente ottenuti in località ove la malaria è relativamente mite, e dove in prevalenza ricorrono le forme classiche, sotto cui può presentarsi l'infezione malarica (diversi tipi di febbri intermittenti propriamente dette), e dove la stessa maggior regolarità meglio si presta alla verifica delle leggi fondamentali, ed i risultati di Marchiafava e Celli ottenuti in località ove, più gravi essendo i focolai infettivi, più facilmente si presentano le forme acute e primitive

---

[1] La seguente tabella, che rappresenta il riassunto di 92 esami del sangue, indica più precisamente la frequenza relativa delle diverse combinazioni dei corpi n. 1, 2, 3, che vennero da Laveran descritti quali rappresentanti dell'infezione malarica:

I corpi n. 1 (semilune) vennero riscontrati *soli*	8 volte
» » 2 (flagellati) » » »	4 »
» » 3 (corpi pigmentati sferici sprovvisti di flagelli)	15 »
I corpi n. 1 e n. 2 vennero riscontrati *insieme*	21 »
» » 1 e » 3 » » »	8 »
» » 2 e » 3 » » »	10 »
» » 1, n. 2 e n. 3 » » »	26 »
Totale	92 volte.

A. LAVERAN. Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. Description d'un nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre (con due tavole litografiche). Paris, Baillière et fils, 1881.

e i casi complessi, quindi meno adatti alla determinazione delle leggi fondamentali riguardanti le febbri intermittenti propriamente dette, sebbene per avventura più adatti per far conoscere il modo di manifestarsi dell'infezione nei casi primitivi e nelle forme, altrove rare, di subcontinue, subentranti ed anche di perniciose.

XXIII.

SULL'ATTUALE EPIDEMIA DI INFLUENZA

(BOLLETTINO DELLA SOCIETÀ MEDICO-CHIRURGICA DI PAVIA 1890) *

Egregi colleghi!

Devo incominciare con una dichiarazione avente, come suol dirsi, il carattere pregiudiziale: io non ho assolutamente cose nuove da esporre intorno all' influenza. Davanti a questa dichiarazione voi vi chiederete in qual modo io ho potuto assumere l' impegno di prendere la parola sull'argomento del giorno.

Devo giustificarmi facendomi riparo dell'autorità del nostro presidente il quale ha pensato, e giustamente, fosse opportuno che la Società nostra alla sua volta si occupasse della malattia, che ora richiama l' attenzione del pubblico e del mondo scientifico, e si è rivolto a me per la semplice ragione che, allorquando l'epidemia non aveva ancor fatto la sua comparsa in Italia, io avevo dovuto fare una corsa a Parigi coll' incarico di informare la Direzione generale della Sanità pubblica sull' epidemia che colà da parecchio tempo era diffusa. Aderisco alle cortesi insistenze del presidente, limitandomi ad esporvi in forma affatto riassuntiva il modo col quale ho compiuto la mia missione, e dichiaro di prendere per il primo la parola soltanto per offrire occasione ai colleghi della Società di comunicare i risultati delle loro osservazioni sull' influenza e di discutere su diversi punti che anchè dal lato clinico rispetto a questa malattia meritano tuttora di essere studiati e discussi.

Con telegramma che il signor Prefetto di Pavia mi ha comunicato

* Comunicazione fatta alla Società Medica di Pavia, 18 Gennajo, 1890.

il giorno 13 dicembre u. s., sono stato invitato dal Ministero degli Interni a recarmi a Parigi per riferire: sul carattere dell'epidemia là dominante, sui mezzi profilattici adottati e sulla cura.

Accettando l'onorevole incarico, sono partito senza indugio: la sera del 15 mi trovava già a Parigi e la mattina seguente incominciavo le indagini da prima nell'ospedale Val de Grâce, servizio del Prof. Laveran, e le continuava poi negli altri principali ospedali di Parigi (Hôtel-Dieu, Notre Dame de Pitié, Tenon, Charité, Hôpital des Enfants malades, ecc.). Entrarono nel ciclo delle mie osservazioni i collegi S. Barbe, Henri IV, S. Louis, ecc. Allargai il più possibile la base delle mie ricerche, sia col dirigermi ai colleghi coi quali aveva relazioni scientifiche, sia col mettermi in rapporto coi cultori della medicina che — nell'assistere a riunioni accademiche o nella lettura di giornali scientifici — avevo appreso essersi occupati in modo speciale della dominante epidemia.

Espongo ora a voi colla maggior possibile concisione quanto ebbi l'opportunità di vedere, e credo non inutile dichiarare che tale esposizione è il risultato delle mie impressioni sintetiche e non già di uno studio analitico, che non ho neppur potuto tentare.

L'epidemia si disse cominciata a Parigi nella 2ª metà di novembre: primitivo focolaio di sviluppo sembra siano stati i *Magasins du Louvre.* Non fu possibile determinare la via per la quale l'infezione venne portata a Parigi. Si sospettò che l'importazione della malattia sia avvenuta colle merci provenienti dalla Russia; ma tale supposizione venne subito giudicata priva di fondamento, essendosi verificato che da oltre 3 anni in quei magazzini non erano entrate merci di provenienza russa.

Fino all'epoca del mio arrivo, l'epidemia non aveva destato in Parigi alcuna preoccupazione, e nella seduta 12 dicembre del Consiglio sanitario municipale il Prefetto di Polizia dichiarava « *l'epidemia non essere di tal natura da poter inspirare qualsiasi inquietudine e non comportare essa alcuna speciale misura preventiva o profilattica* ».

In quel periodo alla Direzione generale dell'Assistenza pubblica e alla Prefettura di Polizia l'epidemia era già dichiarata in decrescenza, però non si erano raccolti prima, nè si raccoglievano allora dati statistici sul numero dei colpiti. I soli dati che si avevano erano ancora quelli relativi ai *Magasins du Louvre,* che fin' allora erano stati il centro principale dell'epidemia e dove nei giorni 8, 9 e 10 dicembre il numero delle

assenze giornaliere era salito alla cospicua cifra di oltre 650 su 3000 impiegati.

Se faccio astrazione dall'ospedale scuola militare Val de Grâce, ove, fin da principio e in seguito, trovai buon numero di colpiti dall' influenza, e dove la cortese ospitalità del Prof. Laveran mi diede mezzo di seguire l'andamento di parecchi ammalati, negli altri ospedali mi riuscì tutt'altro che facile trovare materiale di osservazione, in quanto che anche là, come qui, in grandissima maggioranza gli ammalati o non ricorrono all'assistenza ospitaliera o vi ricorrono solo quando soffrono per complicazioni.

Sintomi. — Il complesso di queste osservazioni mi permette di poter adesso dire che l' influenza si presentava allora a Parigi, coi caratteri corrispondenti a quelli che poi ho osservato in Italia.

In verità, la malattia m' apparve con caratteri un po' diversi nei varî casi: sembrami tuttavia eccessiva la netta distinzione in tipi affatto diversi (forma nervosa, forma catarrale, forma gastrica), quale si ammette per consuetudine. È bensì vero che non di rado si osserva la prevalenza di un dato gruppo di sintomi, ma sono differenze essenzialmente riferibili alla diversa costituzione individuale e che si manifestono in qualunque accesso febbrile.

Nella grande maggioranza dei casi la malattia insorge senza prodromi: coglie all'improvviso. Il primo fatto che si manifesta è la febbre con rapida salita della temperatura. La febbre comincia spesso con un brivido, ma non in tutti i casi: a mio credere il brivido è in questa, come in altra malattia, soltanto espressione del rapido salire della temperatura e della diversa sensibilità individuale rispetto allo squilibrio termico. La temperatura sale rapidamente ad un' altezza che varia nei diversi casi fra 38,5 e 40,5, eccezionalmente raggiunge i 41.

Generalmente la temperatura non si mantiene a quest' altezza oltre le 24 ore: di solito dopo questo tempo avviene un abbassamento accompagnato da sudore. In alcuni casi la temperatura si mantiene alta anche al 2° giorno. Dopo questo primo periodo di alta temperatura si hanno nel giorno o nei giorni seguenti nuovi rialzi, però in misura sempre minore. Per altro, non sono rari i casi, nei quali si rinnovano in giorni successivi altri piccoli accessi, massime nelle ore vespertine, come se si trattasse di febbre intermittente

Risulta così una curva termica abbastanza caratteristica tanto che,

vedutone qualcuna, si può facilmente riconoscerne il tipo; rapida salita, discesa graduale con oscillazioni.

Coll' uso ed abuso che oggi si fa degli antipiretici, non è punto facile aver sott' occhio delle curve tipiche della malattia: l' unica che io sono in grado di presentare è quella che ho preso su me stesso, la quale ha, ne non altro il pregio di essere esente da influenze terapeutiche.

Alla febbre si accompagna una serie di fenomeni generali prevalentemente riferibili al sistema nervoso: cefalalgia, dolori muscolari al collo, ai lombi, agli arti, specialmente inferiori; senso di peso e di speciale indolenzimento ai bulbi oculari, debolezza generale, non proporzionata all' intensità della malattia, avversione alle occupazioni intellettuali, rossore della faccia, più spiccato arrossamento della congiuntiva, sintomo quest' ultimo che con certa prevalenza richiama l'attenzione.

Con speciale frequenza gli ammalati si lagnano dell'accennata debolezza agli arti inferiori, la quale in taluni casi è perfino descritta come sensazione di impotenza degli arti medesimi.

Nei singoli casi prevale l' uno o l' altro di questi sintomi, così da dare un' impronta speciale alla malattia; talora è la debolezza agli arti che insorge improvvisamente così da determinare la caduta.

Alcuni medici di Parigi hanno segnalato in corrispondenza del periodo febbrile un'eruzione cutanea che venne paragonata a quella del morbillo o della scarlattina. Si volle anzi in questa eruzione ravvisare un carattere differenziale rispetto alla grippe.

Mentre ricordo che anche a Parigi alcuni clinici, per es. Laveran, hanno dichiarato di non aver mai visto tale manifestazione, per mio conto devo dire di aver bensì rilevato un certo grado di iperemia cutanea, fatto che contribuisce a dare all' ammalato una speciale fisonomia nel primo periodo, ma non ho mai potuto riscontrare un vero esantema. L' unico caso che a Parigi nella Clinica di Sée mi venne presentato come assolutamente caratteristico, riguardava un soggetto che da 10 giorni prendeva quotidianamente 3 grammi di antipirina!

In buon numero di casi questo semplice quadro costituisce tutto l'insieme della malattia: mancano cioè, completamente i così detti fenomeni catarrali o di *grippe* propriamente detto. Nella maggioranza dei casi, però, alla febbre si aggiungono più o meno presto sintomi riferibili a catarro delle vie respiratorie: corizza, arrossamento delle fauci, tosse insistente,

qualche volta con carattere convulsivo, meno frequentemente rinorragia e sintomi di catarro gastrico, più spiccati di quello che si osserva in ogni malattia febbrile.

Decorso. — È raro che la malattia nel suo periodo acuto si protragga oltre i 4 o 5 giorni; tuttavia, nel periodo successivo havvi qualche manifestazione diversa nei diversi casi, che prolunga la malattia e ferma l'attenzione del malato e del medico. Talora è una notevole apatia o debolezza che per parecchi giorni rimane agli ammalati; talora sono, come già si è accennato, lievi accessi febbrili, prevalentemente vespertini, con facili sudori, così da simulare quasi una febbre intermittente. Talora, invece, un 'atonia gastrica od altri disturbi di stomaco molestano gli ammalati.

I postumi che si osservano con frequenza anche maggiore e che sono in pari tempo i più modesti e i più inquietanti, sono quelli che si riferiscono alle manifestazioni infiammatorie delle vie aeree.

❦

Davanti al quadro morboso che ho a grandi tratti e certo incompletamente delineato, si presentano diverse questioni le quali furono argomento di disputa anche fra i medici di Parigi e meritano ancora la nostra considerazione.

Una delle prime questioni che sono state discusse anche in Francia, fu quella se l'epidemia che tanto rapidamente si è andata diffondendo in tutta l'Europa, fosse una forma di febbre *Dengue*.

All'Accademia di Medicina di Parigi parecchi sostennero che l' epidemia in corso fosse una varietà di febbre *Dengue*, solo un po' diversa dalla Dengue tipica per le diverse condizioni di sviluppo, trattandosi di malattia propria della zona intertropicale adattatasi al nostro clima.

È singolare che, mentre nella stessa Accademia si è da tutti negata la contagiosità della malattia in corso, tanto da dichiarare inutili le misure d'isolamento, d'altra parte siasi voluto trovare identità con una malattia da tutti riconosciuta come eminentemente contagiosa.

Ma all'infuori di ciò, noi dobbiamo ricordare che la Dengue è caratterizzata da una serie di manifestazioni dichiarate patognomoniche. Queste

sono: periodo prodromico tumefazioni e dolori articolari, eruzioni cutanee simili a quelle del morbillo, della scarlattina o dell'orticaria, estese a tutto il corpo e seguite da desquamazione con prurito, vomiti, gastralgie, senza dire di altri sintomi non costanti, ma abbastanza caratteristici: vertigini, insonnia, emorragie nasali, bronchiali, uterine, ecc.

Ora, se noi consideriamo che tali manifestazioni non si osservano nell'influenza, dobbiamo senza esitazione negare che l'epidemia ora dominante sia identica alla febbre Dengue. Con ciò non intendo escludere che qualche analogia tra le due forme debba pure essere ammessa. Così sono comuni la rapida diffusibilità del morbo, i dolori muscolari, prevalentemente ai lombi, la convalescenza protratta, ecc. Quale nota differenziale si potrebbe, è vero, far valere il carattere *eminentemente contagioso* riconosciuto per la febbre Dengue e negato all'influenza; ma in proposito si presenta, d'altra parte, l'osservazione che se riguardo all'influenza si tende ad escludere la trasmissione per contagio, non è però dimostrato che l'influenza sia esclusivamente epidemica.

La questione non potrà, ad ogni modo, essere risolta se non quando le ricerche eziologiche avranno fatto luce sull'argomento.

*

Un'altra questione, che mi sembra opportuno sollevare, è quella se l'attuale epidemia debba considerarsi affatto identica alla così detta *grippe*.

A Parigi, nei primi tempi dell'epidemia, tendevasi ad ammettere qualche differenza, anzi l'Academie de Médecine si è con certa insistenza affermata in questo senso: di poi è avvenuto un vero accordo generale nell'ammettere che l'epidemia dominante non fosse altro che la ben nota *grippe*.

Io non oserei affermare che a produrre tale accordo nell'ammettere l'identità dell'influenza colla *grippe* non abbia avuto parte il desiderio, esplicitamente formulato in seno alla grave Academie de Médecine, di escludere la parola *influenza*, la quale, come disse Le Roy-Mericourt, « non ha altro valore che quello di essere d'origine straniera ».

Per mio conto, fino a che, anche in questo punto, le ricerche eziologiche non avranno fatto un po' di luce, considerando le manifestazioni

cliniche, non mi sembra si possa senz'altro proclamare l'identità tra *grippe* e *influenza*.

Come è noto, per grippe noi siamo soliti intendere una malattia il cui carattere prevalente è quello di una primitiva *infiammazione catarrale* di parecchie mucose, specialmente respiratoria e gastro-intestinale. Ora, per ammettere l'identità di cui è parola sarebbe necessario che le manifestazioni catarrali apparissero quale sintomo costante e primitivo dell'influenza.

Ciò non corrisponde a quanto dimostra l'esperienza clinica che ognuno di noi può aver fatto sul modo di presentarsi e di decorrere della presente malattia.

A me sembra si verifichino le combinazioni seguenti:

1.° In un buon numero di casi, come dianzi ho notato, la malattia si manifesta soltanto colla febbre e coi sintomi generali accennati: mancano i fenomeni catarrali.

2.° In molti casi i fenomeni catarrali si sovrappongono più o meno presto ai fenomeni generali: talvolta insorgono dopo che la febbre è già cessata e l'ammalato si crede guarito.

3.° In una terza serie di casi è pur vero che i fenomeni catarrali si manifestano all'inizio della malattia.

In proposito avrebbero molto valore i dati statistici, ed io mi permetto di pregare i colleghi perchè vogliano comunicare i risultati della loro esperienza anche su questo punto e precisamente in qual numero di casi la malattia siasi esaurita col solo quadro febbrile: in quanti altri siasi verificato lo sviluppo successivo dei fenomeni catarrali, infine in qual proporzione di casi i fenomeni catarrali siansi presentati all' inizio della malattia.

Io, p. es., in una visita che in questi giorni ho fatto al castello (R. d'Artiglieria) ho osservato, in una mattina, 17 ammalati che trovavansi fra il 1° e il 5° giorno di malattia.

In *sette* di questi fino allora non era apparsa traccia di infiammazione delle vie aeree.

Avendo presenti questi dati, come si può ora ammettere senza discussione l'identità dell'influenza colla *grippe?*

A me sembra che l'aggiungersi dei fenomeni catarrali dopo che la malattia ha già compiuto una fase, si presti a due supposizioni diverse:

1.° Si può ammettere che i processi infiammatorî catarrali sieno dipendenti dalla stessa causa e rappresentino diverse localizzazioni di un supponibile unico virus.

2.° Che i fenomeni catarrali sieno l'espressione, s'intende dal punto di vista eziologico, di processi secondarî (infezioni secondarie) che si sovrappongono alla primitiva infezione. Certo è, ad ogni modo, ed è quanto interessa in alto grado i pratici ed il pubblico, che l'influenza determina nell'organismo condizioni tali per le quali esso è sommamente predisposto alle infiammazioni delle vie respiratorie.

Questa seconda interpretazione farebbe ammettere che le bronchiti, le polmoniti, le pleuriti, nelle quali, secondo l'espressione volgare, spesso « degenera » l'influenza, non siano altro che malattie secondarie perchè gli speciali germi di queste malattie hanno trovato negli organi affievoliti dalla pregressa influenza le condizioni opportune pel loro sviluppo.

Nel riguardo scientifico, noi non possiamo a meno di affermare ancora una volta che, fino a quando non sarà risolto il problema eziologico dell'influenza, il parlare senz'altro di bronchiti o polmoniti da influenza è affatto ingiustificato.

*

Mortalità. — A questa condizione si collega la questione della *mortalità* riferibile all'influenza.

Riguardo all'epidemia dominante a Parigi, si è ripetutamente parlato di una grande mortalità che non si è esitato ad attribuire all' *influenza.*

Mancando le prove di tale asserzione in quanto i dati statistici diretti taciono su questo argomento, si è portato come prova della mortalità prodotta dall' influenza il criterio antico dell' aumento della mortalità generale durante l'epidemia. È evidente che questo criterio manca di ogni rigore, in quanto che l'aumento della mortalità può essere facilmente spiegato dalle *malattie concomitanti* e *consecutive* od anche da un aumento della mortalità per malattie comuni, che, come è noto, si verifica facilmente in taluni periodi di certe annate.

Io non posso a meno di esprimere il desiderio che si espongano dati fondati su rigorose ricerche e coi dovuti raffronti. Ciò tanto più perchè

a Berlino ove ammalò il 50 per 100 della popolazione, il Leyden, presidente della Società di Medicina interna, ha esplicitamente dichiarato « *che non si era verificato alcun caso di morte per influenza* ».

E nella *Gazzetta medica* di Pietroburgo il prof. Herman cita solo due casi di morti attribuiti ad influenza, nell' uno dei quali, però, egli ebbe motivo di dubitare si trattasse di *uremia*, e nell'altro, che da tempo era ammalato di bronchite cronica, rileva di aver riscontrato all'autopsia una *tracheobronchite* purulenta.

A Pavia, che figura fra le città ove più ha infierito l'influenza, non soltanto non si ebbe un aumento della mortalità, ma se io leggo le cifre che oggi stesso mi furono cortesemente dettate dal medico capo municipale Cazzani, devo dedurre il fatto abbastanza singolare che in questo periodo di influenza si è avuto una rilevante diminuzione della mortalità.

Confrontando la mortalità del *Dicembre* 1889 e della prima metà del mese in corso, che rappresentano l'attuale periodo di influenza, colle mortalità dei corrispondenti mesi dell'ultimo *quinquennio*, mi risultano le seguenti cifre.

Nel gennaio 1884 la popolazione di Pavia ed uniti diede 83 morti cioè nella popolazione di 34070 il 2,43 per mille.

Dicembre	1884	76	morti	2,20	per mille
Gennaio	1885	53	»	1,55	»
Dicembre	»	67	»	1,96	»
Gennaio	1886	85	»	2,49	»
Dicembre	»	83	»	2,43	»
Gennaio	1887	89	»	2,61	»
Dicembre	»	80	»	2,34	»
Gennaio	1888	94	»	2,75	»
Dicembre	»	99	»	2,90	»
Gennaio	1889	60	»	1,76	»

Dicembre	1889	62	»	1,81	»
1.ª quindicina Gennaio	1890	46	»	1,35	»

Se confronto queste cifre colle voci d'allarme che si ripetono insistentemente a poca distanza da Pavia, debbo dire che tali voci non hanno altro fondamento che il desiderio di trasmettere al pubblico delle notizie impressionanti.

*

Eziologia. — Davanti ad una così singolare malattia come quella che ora ha tanto richiamato la nostra attenzione, il problema che al clinico e più ancora al patologo e all' igienista si impone, è quello dell'*eziologia* della malattia medesima, in quanto che alla conoscenza esatta delle cause sono essenzialmente legate la cura e la profilassi.

Se dovessimo in proposito formulare un'opinione in base al modo di insorgere, di presentarsi, di decorrere, di diffondersi della malattia, saremmo indotti ad affermare che l'influenza appartenga alla categoria delle infezioni generali, con o senza localizzazioni; però con una certa tendenza alle medesime, specialmente a quelle delle vie respiratorie, sebbene a tali localizzazioni, come già ho accennato, si presenti la questione se esse si debbono al virus proprio dell'influenza, oppure siano dovute ad infezioni secondarie (pneumococco per le polmoniti, piogeni per le accennate suppurazioni, ecc.).

Questa idea della natura infettiva troverebbe un certo appoggio, oltrechè nel quadro morboso generale, nella tumefazione splenica da me riscontrata in alcuni casi. Però, in quest'ultimo punto mi è mancata l'opportunità di fare più precise e abbastanza numerose osservazioni. — Prego i colleghi della nostra società a volermi dire se su questo reperto clinico venne richiamata la loro attenzione.

Sul tema dell'eziologia, pur troppo fino ad ora non appare che questa nuova invasione di influenza abbia fornito precise conoscenze.

I dati, che vediamo annunziati, non sono ancora tali da inspirarci la necessaria fiducia; ciò dicasi tanto per i reperti già abbastanza antichi di Seifert (dedotti soltanto dall'esame microscopico del muco nasale e da inoculazioni di materiale impuro in animali), quanto rispetto a quelli più recentemente annunziati da vari giornali.

Per ragioni che facilmente si comprendono, nel mio viaggio a Parigi non ho neppur pensato di far ricerche minute sull'argomento: ciò non entrava nel mio mandato e non poteva essere tentato senza mezzi propri in paese straniero. Dovetti limitarmi ad indagare se nei laboratori locali erano state intraprese delle ricerche. Queste non vennero tentate per ragioni diverse, anche per malattia, nè nel Laboratorio Pasteur, nè nel Laboratorio di Igiene municipale, nè alla Scuola anatomo-patologica della facoltà di Medicina.

Nessun studio di tal genere venne tentato neppure nei Laboratori patologici dei principali ospedali e ciò in parte per idee preconcette. Ricordo che il bacteriologo di uno dei più cospicui ospedali, da me interrogato se avesse fatto ricerche eziologiche sull'influenza, rispose negativamente, dicendomi « *che non era nemmeno da sospettarsi che l'influenza fosse malattia prodotta da microrganismi!* ».

Successivamente venne tentata qualche ricerca dal prof. Bouchard, e nella clinica di Sée, ma con risultati negativi.

*

L'idea che si tratti di un'infezione generale, ne spinge a dirigere la nostra attenzione sul sangue; e il dott. Monti nel mio Laboratorio si è di ciò occupato in questi giorni, ma qualunque parola sui risultati sarebbe affatto prematura.

*

Contagiosità. — Riguardo alla questione della contagiosità, io ho già dichiarato che, secondo le conoscenze attuali, non possiamo nè affermarla, nè negarla: che la questione sia incerta, risulta anche dai giudizi contraddittori che vennero pronunziati nei diversi paesi: a Parigi la contagiosità fu negata nel modo più reciso; a Berlino i giudizi formulati in seno alla società di medicina interna furono molto discordi; a Vienna prevalse l'opinione della contagiosità esplicitamente proclamata dal Nothnagel. Ancora

una volta debbo dire che verosimilmente l'ultima parola su questo punto non potrà essere pronunciata, se non quando saranno risolte le questioni eziologiche.

*

Recidiva. — Mi è stata ripetutamente rivolta la domanda se l'influenza possa dar luogo a recidiva. Non posso parlare di recidiva per mia esperienza: io non l'ho osservata.

In alcuni giornali scientifici trovo accennati (Lövenstein) alcuni casi di recidiva, però sarebbero stati tutti osservati nel periodo di convalescenza e quando gli ammalati non ebbero i dovuti riguardi.

Spero che i colleghi colla più larga esperienza, che essi posseggono, potranno dire se la recidiva abbia veramente luogo e con quale frequenza.

*

Profilassi. — Altro dei punti sui quali io era incaricato di riferire alla Direzione generale della Sanità, è quello se a Parigi erano state adottate misure profilattiche. Ho già detto che così all'Accademia, come alla Direzione generale dell'assistenza pubblica, sia per la benignità della malattia, sia perchè si volle ritenere che essa fosse esclusivamente epidemica e non contagiosa, si dichiarò inutile ogni profilassi. E, infatti, non vennero prese misure d'isolamento, nè vennero sospese le scuole, nè chiusi i collegi. Da parte mia debbo rilevare che, se appare difficilmente applicabile e fino ad ora di discutibile utilità qualsiasi misura profilattica contro l'influenza per sè, invece si impone una profilassi rigorosa rispetto alle malattie consecutive, al cui sviluppo, come abbiamo veduto, l'influenza costituisce una causa predisponente. Ciò emerge da quanto si disse sui rapporti tra l'influenza e le affezioni infiammatorie degli organi della respirazione.

*

Cura. — Finalmente, riguardo alla cura a Parigi ho trovato che si faceva uno straordinario consumo di antipirina. Qualche volta questa si somministrava associata colla chinina. Tale cura era sommamente vantata da Germain Sée, da Laveran, da Bucquoy, ecc. per la sua doppia indicazione antitermica e analgesica.

L'uso dell'antipirina venne pure raccomandato in seno alle Società mediche di Pietroburgo e Berlino. Vennero pure vantati altri antipiretici, come l'antifebbrina, la fenacetina, l'acido salicilico, il salolo, ecc. Non è il caso che io ricordi la cura sintomatica ben nota per le varie complicazioni.

Per mio conto ho potuto convincermi che nella massima parte dei casi si può avere esito favorevole entro pochi giorni colle semplici cure igieniche: riposo a letto, dieta regolata, ecc. Del pari ho potuto convincermi che le maggiori precauzioni si debbano avere nel periodo della convalescenza, inquantochè in esso si verifica il maggiore pericolo di complicazioni bronchiali o polmonari. Questo è, a mio giudizio, il precetto che deve essere colla massima insistenza raccomandato ai colpiti e alle famiglie. Con ciò non intendo negare la benefica influenza degli accennati rimedi allorchè vengono applicati in giusta misura e per consiglio del medico. Alla mia volta ho potuto convincermi dell'utilità dell'antipirina per combattere la febbre ed alleviare le sofferenze, e della chinina più specialmente nel periodo consecutivo allorchè si ha come residuo quella particolare spossatezza, che è abbastanza caratteristica del periodo di convalescenza.

XXIV.

DEMONSTRATION DER ENTWICKELUNG DER MALARIAPARASITEN DURCH PHOTOGRAPHIEN.

Erste Reihe: ENTWICKELUNG DER AMOEBA MALARIAE FEBRIS QUARTANAE.

(TAFEL L)

(ZEITSCRIFT FÜR HYGIENE BD. X) *

Dieser Aufsatz hat nur den Zweck, eine Reihe von Photographien zu erklären, welche ich zum Beweis meiner ersten Beobachtungen über die regelmässig fortschreitende Entwickelung der Parasiten des quartanen Intermittensfiebers vorlege, Beobachtungen, welche durch Vermittelung des Hrn. Prof. Bizzozero von mir der Königl. medicinischen Akademie zu Turin im November 1885 (1) vorgetragen wurden.

Ich erlaube mir daran zu erinnern, dass ich durch das, was ich damals in der genannten Akademie vorbrachte, als erster die Aufmerksamkeit der wissenschaftlichen Forscher auf den regelmässig fortschreitenden Entwickelungsprocess jener Gebilde lenkte, welche von Laveran entdeckt, als charakteristisch für die Malariainfection nachgewiesen und in deutlicher Weise als parasitärer Natur erklärt, in Italien von Marchiafava und Celli beobachtet worden waren, welche letztere durch fleissige Studien an einem reichlichen Beobachtungsmaterial die Annhame bestätigten und sicherten, dass diese Gebilde unbedingt charakteristisch für die Malariainfection sind.

---

* Comunicazione alla Società medico-chirurgica di Pavia, 8 febbraio 1890.

(1) Ich halte es für angebracht, dieses Datum besonders hervorzuheben, weil bei Denjenigen, welche sich nach mir mit diesem Gegenstande beschäftigt haben und noch beschäftigen, immer mehr das Bestreben zu erkennen ist, dieser meiner ersten Mittheilung keine Beachtung zu schenken.

In meiner ganannten Mittheilung unterwarf ich die typischen Fälle des quartanen Intermittensfiebers einer besonderen Betrachtung und förderte dabei die Thatsache zu Tage, dass viele von den verschiedenen Gebilden, welche alle zusammen, eins wie das andere, als proteusartige Befunde des Malariablutes beschrieben worden waren, gar nichts anderes darstellten, als einfache Modificationen, welche im Zusammenhang mit der fortschreitenden Entwickelung dieser Gebilde nach einem bestimmten und constanten Gesetz auf einander folgen. Durch diese regelmässig fortschreitende Entwickelung innerhalb der rothen Blutkörperchen und auf Kosten ihrer Substanz gehen die Parasiten aus den amöboiden nicht pigmentirten Anfangsformen in die pigmentirten Formen über. Diese wiederum gehen, nachdem sie im Laufe der Entwickelung unter entsprechender Zerstörung der Blutkörperchensubstanz ein gewisses Entwickelungs- oder Reifestadium erreicht haben, einer weiteren Reihe von Metamorphosen entgegen, welche in ihrem Aussehen und in ihrer Aufeinanderfolge noch charakteristischer sind und deren schliessliches Ergebniss die Theilung ist.

Die Theilung, welche gleichzeitig mit dem Anfang des Fiebers oder wenig früher als derselbe eintritt, hat die Entstehung einer neuen Generation von Parasiten im Gefolge, welche in die rothen Blutkörperchen eindringen, den Entwickelungskreislauf wieder beginnen und dabei weitere Fieberanfälle hervorbringen, während der schliessliche Rest von Melanin, welcher durch die Umbildung des Hämoglobins entstanden und an dem Theilungsvorgang unbetheiligt geblieben ist, wenigstens zum grössten Theil, nach den Gesetzen des Phagocytismus von den contractilen Elementen des kreisenden Blutes (weisse Blutkörperchen) oder des Parenchyms einzelner Organe (Leber, Milz u. s. w.) später zerstört wird.

Diese Beobachtungen über den Entwickelungskreislauf der Malariaparasiten bildeten einerseits den sichersten der Beweise, welche man bis dahin besass und zur Zeit besitzt, für die Thatsache, dass die in Rede stehenden amöboiden Gebilde lebende Wesen und parasitärer Natur sind, sie schlossen aber auch noch die Entdeckung einer anderen Thatsache in sich, welche mir von der grössten Wichtigkeit für die Pathologie zu sein scheint, und welche von mir ebenfalls in der genannten Sitzung der Akademie mitgetheilt wurde, die Thatsache nämlich, dass jener regelmässige Entwickelungskreislauf mit der periodischen Wiederkehr der Fieber-

anfälle bei den intermittirenden Fieberformen der Malaria in Uebereinstimmung steht; bei dem quartanen Fieber, sagte ich, vollzieht sich der in Rede stehende Entwickelungskreislauf genau in den drei Tagen, welche zwischen dem Ende eines Anfalls und dem Beginn eines anderen liegen, die fieberfreie Zeit dagegen fällt mit der Periode der endoglobulären Entwickelung zusammen und der Ausbruch der Anfälle ist an eine neue Invasion durch die Theilung entstehender Parasiten gebunden. Auf diese Weise wurde endlich eine Frage gelöst, welche von alten Zeiten her Gegenstand so langer Debatten gewesen war, die Frage nämlich nach der Ursache der periodischen Wiederkehr der Fieberanfälle.

Weiter will ich noch erwähnen, dass ich bald nach dieser meiner vorläufigen Mittheilung hervorgehoben habe, welch'ungeheuere, nicht nur wissenschaftliche, sondern auch praktische Bedeutung die eben angefürhten Beobachtungen haben, namentlich in Bezug auf die Diagnose, so dass die letztere für denjenigen, welcher die aus dem Nachweis, der erwähnten Gesetze sich ergebenden Kenntnisse anzuwenden weiss, eine staunenerregende, ich möchte sagen fast mathematische Sicherheit bekommen kann. Es giebt in der That vielleicht keins unter den bekannten pathologischen Gesetzen, welches eine so grosse Genauigkeit und Sicherheit darbietet als dasjenige, welches ich in Bezug auf die Pathogenese der klassischen Formen des intermittirenden Fiebers der Malaria das Glück hatte zu entdecken. In dieser Erklärung wird man auch nicht einen Schatten von Uebertreibung finden können, wenn man bedenkt, dass man ganz allein auf Grund der Untersuchung einiger Blutpräparate erkennen kann, wann ein Fieberanfall stattgefunden hat (ob vor Stunden oder vor ein oder zwei Tagen) und ob der neue Anfall gerade zu beginnen im Begriffe ist oder ob er in einem oder in zwei Tagen eintreten wird, ob es sich um ein tertianes oder ein quartanes Fieber handelt und endlich, ob sich in einem bestimmten Organismus die Bedingungen herausbilden, um alle vier Tage einen einzigen Anfall (einfaches quartanes Fieber) oder aber zwei Anfälle (doppeltes quartanes Fieber), oder aber drei Anfälle (dreifaches quartanes Fieber = gewisse Formen des quotidianen Fiebers) hervorzurufen; ob man es mit typischen, regelmässigen Fieberformen oder aber mit intermittirenden Fieberformen, welche in unregelmässigen Zwischenräumen auf einander folgen, zu thun hat.

Dass eine so genaue Aufstellung von Gesetzen möglich sein muss,

kann man sehr leicht verstehen, wenn man der Thatsache Rechnung trägt, auf welche ich in jener Mittheilung hauptsächlich Gewicht gelegt habe, der Thatsache nämlich, dass die einzelnen Anfälle mit der Entwickelung einer Generation von Malariaparasiten in Beziehung stehen, welche ihren Entwickelungskreislauf in einer Periode von drei Tagen durchlaufen. Dabei lässt sich wahrnehmen, dass das einfache Quartanfieber durch eine einzige Generation von parasiten bedingt ist, welche sich gleichzeitig in der genannten dreitägigen Periode entwickeln, während das doppelte und das dreifache (quotidianes Fieber) Quartanfieber mit dem Entwickelungskreislauf von zwei, bezüglich drei Generationen in Beziehung steht, welche nach einander, die eine einen Tag später als die andere, reifen. Ich brauche nicht noch zu sagen, dass manche Intermittensformen von unregelmässigem Verlauf mit der Entwickelung mehrerer Generationen derselben Parasiten des Quartanfiebers in Beziehung stehen können, welche ihre Entwickelung mit geringen Zwischenzeiten von einander, ohne jenes regelmässige Fortschreiten und ohne jenes gleichzeitige und genau bestimmte Reifwerden der einzelnen Formen durchmachen, wie es in den typischen Fällen der Fall ist.

Von jenen unregelmässigen intermittirenden Fieberformen, welche an die Entwickelung einer anderen Abart von Parasiten mit entsprechend unregelmässiger Entwickelung gebunden sind, will ich hier nicht sprechen, da ich mich mit diesem Gegenstande in der neuesten Zeit in einer besonderen Veröffentlichung beschäftigt habe, dagegen will ich zum Schluss daran erinnern, dass ich mich in jener ersten Abhandlung bezüglich der tertianen Intermittensformen zu dem Ausspruch berechtigt fühlte, « dass man a priori sagen könne, der Parasit dieser Malariainfection müsse einen don dem des Quartanfiebers und seiner Combinationen verschiedenen Entwickelungskreislauf haben ». Diese Annahme ergab sich aus der Ueberlegung, dass man bei der Zeitdauer von drei Tagen, welche der Entwickelungskreislauf des Mikroorganismus des Quartanfiebers zeigt, durch keine Combination der Reifezeiten Anfälle erhalten kann, welche einen Tag um den anderen auftreten. — Für diese Hypothese habe ich nun in weiteren, mehrere Monate später veröffentlichten Abhandlungen den Beweis geliefert. In denselben habe ich auf Grund einer Reihe neuer Beobachtungen das Vorhandensein eines weiteren speciellen Gesetzes festgestellt, welches besagt, dass die endoglobulären Parasiten bei dem

Tertianfieber ihren Entwickelungskreislauf in zwei Tagen vollenden und ausserdem die hauptsächlichen morphologischen und biologischen Charaktere dieser zweiten Abart der Malariaparasiten berührt. Im weiteren Verfolg dieser Reihe von Untersuchungen konnte ich später, gestützt auf andere Beobachtungen, den Satz aufstellen, dass die verschiedenen klinischen Grundtypen des Intermittensfiebers auf Abarten ein und derselben Parasiten species zu beziehen sind, welche zu der Classe der Amöben gehört (Amoeba malariae).

Die Thatsachen, von welchen ich hier eine kurze Uebersicht zu geben wünschte, fanden zuerst einen lebhaften Widerspruch. Unter Anderem hat man behaupten wollen, dass die von mir für die Malariainfection charakteristisch erachteten Befunde nur der Ausdruck einer einfachen Desorganisation der rothen Blutkörperchen seien und demnach in jedem Falle wahrgenommen werden könnten, so oft das Protoplasma der rothen einer regressiven Metamorphose unterliege, dass sich sogar dieser selben Veränderungen durch eine Reihe von Hülfsmitteln künstlich hervorbringen liessen. Ja! est ist sogar behauptet worden, dass meine Abbildungen, welche den Beginn des Theilungsprocesses der Malariaparasiten darstellen, « ihre genaue Parallele in den Bildern, welche der Ausdruck der Einwirkung einer elektrischen Entladung auf die rothen Blutkörperchen sind », finden. Aber freilich auch die Bestätigungen und Erweiterungen meiner Angaben liessen nicht lange auf sich warten. Es ist sogar vorgekommen (ein nicht ganz neues Vorkommniss in der wissenschaftlichen Litteratur), dass eben die von mir veröffentlichten Angaben, obwohl ich für ihre passende Verbreitung in diesem Falle gesorgt hatte, später als etwas vollkommen Neues wieder beschrieben worden sind. Das ist z. B. der Fall mit Councilman bezüglich des regelmässigen Entwickelungskreislaufs der Parasiten des Quartanfiebers und es ist sogar der noch eigenartigere Fall vorgekommen, dass gewisse specielle Thatsachen als neue beschrieben wurden von ebensolchen, welche sie vordem geleugnet hatten.

Aber wenn auch die neuen Kenntnisse in kurzer Zeit sehr an Gebiet gewonnen haben, so könnte man darum doch nicht sagen, dass jede Gegnerschaft besiegt sei.

Ohne auf die auch neuerdings wiederholten Behauptungen weiter einzugehen, dass Veränderungen, welche mit den für die Malariainfection

als charakteristisch erachteten identisch sein sollen, auch bei anderen Fieberzuständen (?) anzutreffen seien, muss man doch zugeben, dass die Annhame der neuen Thatsachen überall mit grossem Widerstreben erfolgte, und dass vor Allem in Deutschland die neuen Kenntnisse in Betreff der Malariainfection mit einem unverhohlen und beharrlich ausgesprochenen Scepticismus aufgenommen wurden. Und dabei sind es vor Allem die von mir vorgebrachten Thatsachen, gegen welche sich das Misstrauen geltend gemacht hat. Derselbe Laveran, welcher der Entdecker jener Gebilde ist, über die man heute so viel discutirt, hat Zweifel erhoben an der strengen Genauigkeit meiner beschreibungen und meine Abbildungen als Kuntsproducte erklärt; auch hat er sich bis jetzt noch nicht bewogen gefühlt, das von mir aufgestellte Gesetz, dass den verschiedenen Typen des Intermittensfiebers verschiedene Abarten derselben Parasitenspecies entsprechen, anzuerkennen. Auch in einer neueren Veröffentlichung leugnet er diese Thatsache kurz und bündig.

Dass also der gegenwärtige Stand des Streites über verschiedene Thatsachen, welche die Malariainfection betreffen und besonders, dass die von mir vorgebrachten Thatsachen, wenigstens für einen Theil der Pathologen noch weiterer Beweismittel bedürfen, ist für jeden augenscheinlich, welcher die wissenschaftliche Bewegung der letzten Zeit verfolgt hat. Demnach erscheint die Zugabe einer so handgreiflichen Demonstration, wie diejenige ist, welche sich aus der Herstellung von Photographien ergiebt, welche vom ganz frischen und in keiner Weise von Reagentien oder durch andere Präparationsmittel veränderten Blute genommen sind und die Hauptphasen der Entwickelung der Malariaparasiten, wie sie auf einander folgen, wieder geben, nicht nur nützlich, sondern sogar unbedingt nothwendig.

Für Diejenigen aber, welche z. B. jetzt noch daran festhalten, dass die als Malariaparasiten beschriebenen Gebilde der Ausdruck eines einfachen Degenerationszustandes der rothen Blutkörperchen seien und auch bei anderen Fieberzuständen angetroffen werden können, müssen die von dem Malariablut aufgenommenen Photographien als weitere Vergleichsobjecte gelten, welche ihnen die Möglichkeit bieten, die Wahrheit ihrer Behauptungen zu beweisen. Aber abgesehen hiervon können die authentischen Bilder der Wirklichkeit, welche ich gebe, denjenigen els nützlicher Führer dienen, welche in diagnosticher oder wissenschaftlicher Absicht diese Beobachtungen zur wiederholen beabsichtigen sollten.

Um alle Zweifel zu zerstreuen und allen möglichen Einwürfen zu begegnen, wäre wohl offenbar das Vorzeigen von Präparaten das bessere Mittel. Aber abgesehen davon, dass es nothwendig sein würde eine derartige Demonstration mit frischen Präparaten zu veranstalten, de ja die getrockneten oder auf andere Weise coservirten Präparate nur eine ungefähre, sehr weit von der Wirklichkeit entfernte Vorstellung von der Art und Weise geben, wie sich die Malariaparasiten präsentiren (in der That ist der Nutzen nicht gross gewesen, den sie für die Einbürgerung der neuen Anschauungen geleistet haben), würde es ausserdem räthlich sein, dass man diese Demonstrationen in der continuirlichen und regelmässigen Aufeinanderfolge veranstaltete, wie es erforderlich ist, um die Entwickelungsgesetze des in Rede stehenden Parasiten erkennen zu lassen.

Andererseits kann ich aber nicht umhin zu bemerken, dass, wenn auch vom absoluten Gesichtspunkte die Demonstrationsmethode mittels Präparate zweifellos die bessere ist, in Anbetracht der grossen Schwierigkeiten, welche sich bei der praktischen Ausführung einer derartigen Demonstration bemerkbar machen, doch behauptet werden kann, dass der Beweiss, wie er sich aus den photographischen Reproductionen ergiebt, einen gleichen, wenn nicht einen höheren Werth hat.

Es ist in der That bei einer Demonstration von Präparaten, selbst wenn die Beobachter unmittelbar auf einander folgen, ausserordentlich schwierig zu bewerkstelligen, dass sie alle vollständig gleiche Beobachtungsverhältnisse haben: kleine Bewegungen der Mikrometerschraube, individuell verschiedene Accomodationsverhältnisse, kleine Veränderungen in der Beleuchtung genügen um zu bewirken, dass die Eindrücke ein wenig von einander verschieden sind. Ich darf das sagen, ohne die Verschiedenheiten der Gewohnheit bei der mikroskopischen Beobachtung im Allgemeinen und bei der Durchmusterung eines bestimmten Objectes im Besonderen in Betracht zu ziehen. — Wer hat nicht schon manchmal das Gefühl der Enttäuschung empfunden, welches sich einstellt, wenn wir nach dem Vorzeigen von Präparaten, welche dass, was bewiesen werden soll, bis zur Evidenz erkennen lassen, wahrnehmen müssen, dass dejenigen, für welche wir die Demonstration veranstaltet haben, nichts Besonderes und nichts Deutliches gesehen haben?

Wenn dazu noch die Controlbeobachtungen von verschiedenen Individuen nicht gleichzeitig gemacht werden, dann können die Ursachen,

welche die Eindrücke modificiren und damit die Beurtheilung beeinflussen, noch sehr viel grössere sein. Zu den erwähnten Umständen kommen ferner noch solche, welche durch die Verschiedenheit der Instrumente, vor Allem der Objective bedingt sind, Verschiedenheiten der Beleuchtung (ungleiche Oeffnung des Diaphragmas) mehr oder weniger gutes Erhaltensein der Präparate, verschiedene Methoden dieselben herzustellen etc. etc. Unter diesen Verhältnissen ist es nicht zu verwundern, wenn sich oft fundamentale Verschiedenheiten sowohl in der Wahrnehmung als in der Deutung geltend machen. Was die Abbildungen angeht, mit welchen wir gewöhnlich unsere Darlegungen zu unterstützen suchen, so lassen diese natürlich noch leichter Raum für Einwürfe. Und in der That können dieselben, wenn sie auch mit noch so grosser Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit hergestellt sind, als eine der Natur vollkommen entsprechende Wiedergabe nicht gelten, um so mehr, al sie in Wirklichkeit den subjectiven Antheil des Beobachters nicht ausschliessen lassen. Sicherlich geben die Zeichnungen nur allzu oft nicht sowohl die Art und Weise wieder, wie sich das Präparat präsentirt, sondern vielmehr die Deutung, welche der Autor dem letzteren giebt.

In allen diesen Umständen müssen wir ein Hinderniss für den Fortschritt der wissenschaftlichen Studien sehen. Nun steht es ausser Zweifel, dass die Photographie, indem sie wenigsten für einen Theil der gennanten Uebelstände Abhülfe schafft, eine Stifterin der Uebereinstimmung unter den Beobachtern sein kann und dazu berufen ist, wie Koch sagt, eine Vermittlerin zu sein, welche das gute Einvernehmen unter den Förderern der mikroskopischen Studien befestigen wird.

Wenn es uns gelungen ist, den Eindruck eines mikroskopischen Bildes von einer chemisch präparirten lichtempfindlichen Platte aufnehmen zu lassen, dieses Bild mittels geeigneter Reagentien zu fixirent und mittels der Methoden der photographischen Technik zu vervielfältigen, dann werden wir in der That im Besitz eines Mittels sein, welches dadurch, dass es uns ein ausführliches, auch ohne Weiteres von einem Laien aufnehmbares, von der Deutung des Beobachters unbeeinflusstes Bild liefert, ein absolut gültiges Beweismittel bildet und anderen Forschern dass Mittel an die Hand giebt, die Genauigkeit der Beschreibung zu controliren.

Ich komme nun zur Beschreibung meiner Photogramme. Wenn dieselben auch noch nicht der Vollkommenheit entsprechen, welche zu wünschen

wäre, denn sie zeigen noch Fehler, welche durch die ausserordentliche Schwierigkeit der photographischen Reproduction so ungeheuer feiner Objecte und auch durch die noch unvolkommene Vertrautheit mit allen Feinheiten der photographischen Technik bedingt sind, so habe ich doch die Ueberzeugung, dass sie nichtsdestoweniger im Stande sein werden, die absolute Genauigkeit meiner Abbildungen zu beweisen, ich glaube sogar, dass einige meiner Photographien eine noch grössere Feinheit und Regelmässigkeit zeigen als die Zeichnungen, welche meinen Arbeiten beigegeben sind.

Tafel I.

Die Photogramme stellen, zwischen normalen rothen Blutkörperchen, die aufeinanderfolgenden Entwickelungsphasen der Malariaparasiten beim quartanen Fieber dar (Entwickelung in drei Tagen). Die Photogramme wurden mittelst des neuen grossen mikro-photographischen Apparates von C. Zeiss ausgeführt. Photogramme 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 Zeiss' Apochromat 1·5mm, 1·30 ap., Projectionsocular 4. Offener Condensor. — Phot. 3, 11 Zeiss' Apochromat 2·00 mm, 1·30 ap., Projectionsocular 4. Offener Condensor.

Phot. 1, 2, 3, 4, 5. Fortschreitendes endoglobulares Wachsthum der Parasiten während der zwei Tage der Apyrexie. Die Parasiten zerstören allmählich die Blutkörperchensubstanz und verwandeln das Hämoglobin in Melaninkörnchen. Auch wenn die Entwickelung der Parasiten beträchtlich vorgeschritten ist und von der Blutkörperchensubstanz nichts zurückbleibt als ein kleiner Ring, hält dieser die charakteristische Farbe des Hämoglobins immer zurück. Die Umbildung des Hämoglobins tritt also auf als Folge der Vergrösserung und der Invasion des Parasiten. Darin besteht eines der Unterscheidungsmerkmale der Parasiten des quartanen von denjenigen des tertianen Fiebers.

Phot. 6-12. Weiterentwickelung, Vollendung der Reife und Theilung des Parasiten am Tage des Anfalles.

Bei dem Phot. 6 hat der Parasit (an den Vormittagsstunden des Tages des Anfalles, wenn der Anfall nach Mittag eintritt) den grössten Theil des rothen Blutkörperchens eingenommen, aber es ist noch in Gestalt eines unvollständigen Mantels eine Spur von Blutkörperchensubstanz vorhanden, welche die typische Farbe des Hämoglobins zeigt. In dem Phot. 7 hat der Parasit die Blutkörperchensubstanz vollständig zerstört, deswegen erscheint er als ein freier pigmentirter Protoplasmakörper.

In den Phot. 8, 9. 10 stellt der Parasit die Reduction des Pigments auf die Mitte dar. Gleichzeitig beginnen die Anzeichen der Theilung. Wenn die Melaninkörnchen auf die Mitte des Parasiten zu einem schwarzen Klumpen zusammengeballt sind, treten in dem so gereinigten Protoplasmakörper sehr bald unbestimmte radienförmig verlaufende Theilungsstreifen auf (Phot. 10).

Im Phot. 11 sind die Theilungsstreifen des Parasiten deutlicher geworden (sog. Gänseblümchenform).

Bei Phot. 12 ist die Theilung vollendet, und die Parasiten der neuen Generation, in Gestalt von kleinen, runden, ungefärbten Körperchen, entfernen sich von einander.

C. Golgi. praep. u. phot.

Ulrico Hoep

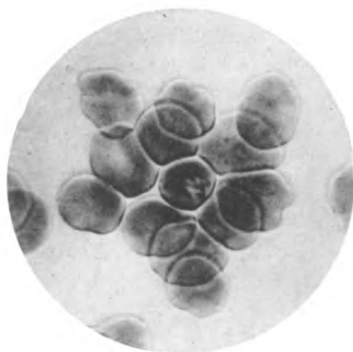
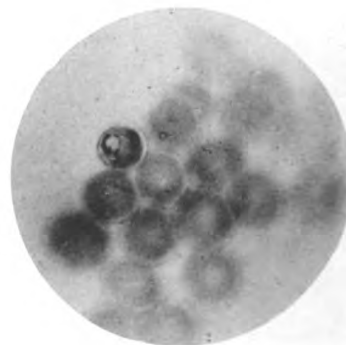
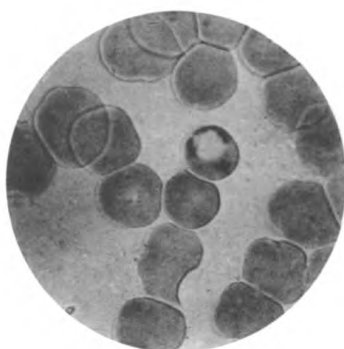
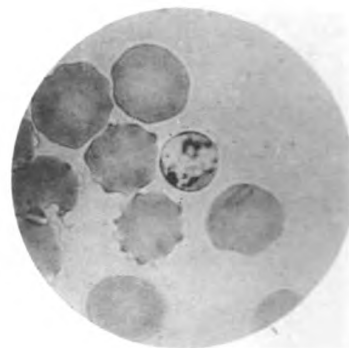
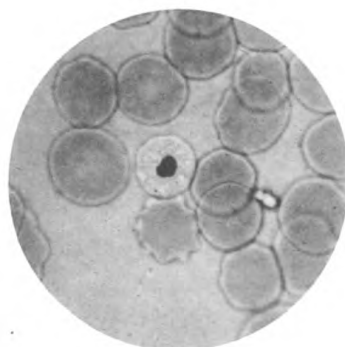
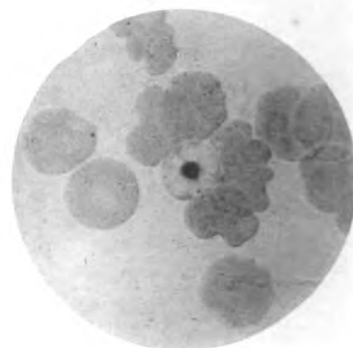



Fig. 3.

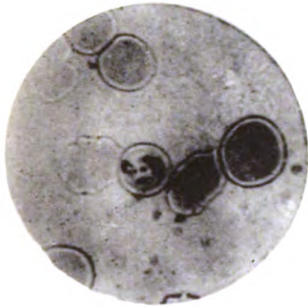



Fig. 4.

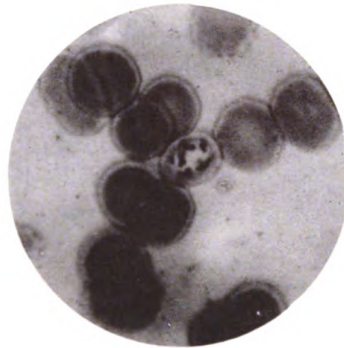
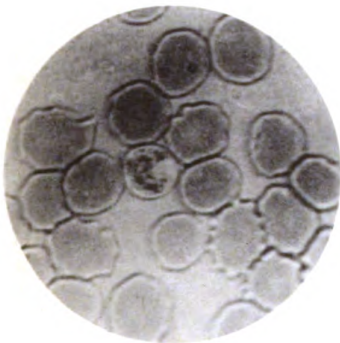
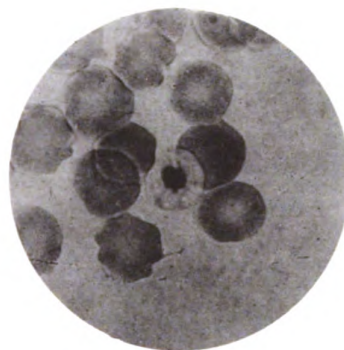
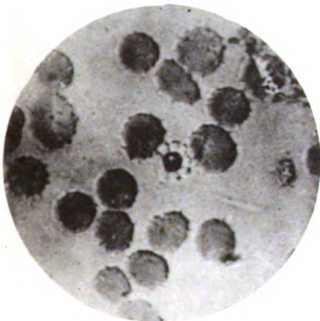
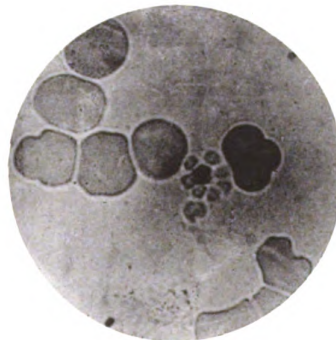
Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 11.

Fig. 12.

-litore-Milano

Lit Tacchinardi a Ferrari Pavia

XXV.

DIMOSTRAZIONE FOTOGRAFICA DELLO SVILUPPO DEI PARASSITI MALARICI (II SERIE: FEBBRE TERZANA)

(Bollettino della Società medico-chirurgica di Pavia, 1890) *

Uno dei fatti sul quale io per la prima volta ho richiamato l'attenzione dei patologi e dei naturalisti, sul quale anzi ho maggiormente insistito, è quello che ai diversi tipi di febbre intermittente corrispondano specie o varietà diverse di parassiti malarici. Questa legge, come è noto, io l'ho rilevata primitivamente rispetto ai due tipi più comuni di febbre intermittente: la terzana e la quartana, si intende colle loro combinazioni. Più tardi ho potuto estendere detta legge ad altre forme cliniche di febbri malariche irregolari a lunghi intervalli, ecc., le quali vennero da me messe in rapporto collo sviluppo delle semilune; notando in pari tempo come le quotidiane e ricorrenti debbano riferirsi in parte a quest'ultima categoria, in parte a combinazioni di terzane e di quartane.

Quella prima mia distinzione tra parassiti malarici della terzana e della quartana fu uno dei punti delle mie osservazioni che vennero maggiormente contestati. Lo stesso Laveran, come in altra nota ho rilevato, non soltanto si è dimostrato restìo ad ammettere la legge da me formulata, dichiarando che le note differenziali da me rilevate parevano a lui un po' artificiali, ma anzi in una recente pubblicazione nega recisamente la possibile distinzione da me sostenuta. Perfino il Grassi, che ultimamente si è accinto a distinguere tra i parassiti malarici generi e specie, in una nota recente riuniva ancora insieme i parassiti della terzana e quelli della quartana, sulle cui differenze io avevo già tanto insistito.

---

* Comunicazione fatta il 17 settembre 1890.

Non parrà quindi superfluo che, come ho fatto per quanto riguarda i parassiti della quartana, io abbia tentato di documentare colla riproduzione fotografica un fatto che evidentemente ha un'importanza grandissima non soltanto dal lato clinico, ma anche dal lato della biologia generale.

Debbo qui solo deplorare che la mia dimostrazione non riesca così completa come io avrei desiderato: il difetto dell'attuale dimostrazione riguarda specialmente le ultime fasi dello sviluppo del parassita, e più particolarmente le forme di segmentazione, che come più volte ho ripetuto costituiscono una fra le principali note differenziali.

Questa deficenza dipende essenzialmente dalla scarsità dei casi che quest'anno si sono presentati all'ospedale di Pavia, per modo che mi mancò l'opportunità di poter fissare tutte le forme di segmentazione, che altre volte ho descritto e figurato.

Ad ogni modo credo di poter affermare che gli attuali fotogrammi presentano una fisonomia così tipica e fanno vedere caratteri differenziali così spiccati, che non lasciano dubbî sulla differenza esistente tra i parassiti della terzana e quelli della quartana, e forniscono la prova definitiva dell'esattezza dei miei asserti su questo punto così contestato. E qui mi si permetta di ricordare come nelle mie pubblicazioni io abbia insistentemente rilevato l'esistenza di due categorie di caratteri differenziali tra parassiti della terzana e quelli della quartana, cioè caratteri biologici e caratteri morfologici.

Caratteri biologici. — *a*) differenze di tempo nel quale si compie il ciclo evolutivo (sviluppo in due giorni nella terzana, in tre nella quartana); *b*) differenze nel carattere dei movimenti ameboidi (di gran lunga più vivaci nella terzana); *c*) differenza nel modo di agire del parassita rispetto alla sostanza del globulo ospitante (azione decolorante più energica e più rapida nella terzana); *d*) diversa fisonomia d'insieme, che assumono i globuli attaccati dal parassita nei due tipi di febbre intermittente (tendenza al raggrinzarsi nella quartana, tendenza all'espandersi nella terzana).

Naturalmente questi caratteri essenzialmente escono dalla serie dei fatti, che si possono riprodurre colla fotografia, però se noi diamo uno sguardo comparativo alle due serie di fotogrammi della terzana e della quartana, si può rilevare qualche nota che richiama gli accennati carat-

teri differenziali. Per esempio riguardo alla vivacità del movimento ameboide, la quale fa sì che i globuli attaccati dal parassita terzanario appaiano come attraversati da una serie di sottili cordoncini protoplasmatici pigmentiferi, i fotogrammi n. 3-4 dànno un'immagine che richiama le mie figure 3-4 A colle quali ho cercato appunto di riprodurre il fatto accennato. Evidentissime poi sono le differenze che si riferiscono al più rapido scoloramento ed alla tendenza al rigonfiarsi, che presentano i globuli invasi dal parassita terzanario. Tutta la prima serie di fotogrammi dal 1 al 15 dimostra questa particolarità, infatti si può rilevare che fin dalle prime fasi dello sviluppo del parassita, i globuli attaccati presentano una tinta spiccatamente diversa rispetto ai globuli sani circostanti, il che fa riscontro con quanto si osserva invece nei fotogrammi della quartana, nei quali si scorge che anche nelle forme rappresentanti le fasi di sviluppo endo-globulare molto inoltrato, il residuo di sostanza globulare presenta una tinta che corrisponde a quella dei vicini globuli. Ancora più spiccata è notata la differenza inerente alla tendenza al rigonfiarsi e alla diversa fisonomia d'insieme che presentano i globuli attaccati dal parassita della terzana: tenendo conto di questo solo fatto, anche indipendentemente dalla forma parassitaria inclusa, si potrebbero a colpo d'occhio distinguere quali sieno i globuli attaccati dal parassita, e fare la diagnosi differenziale tra febbre terzana e febbre quartana.

Richiamo particolarmente l'attenzione sui fotogrammi riferentisi a punti di preparati nei quali, mentre tutti i globuli sani appariscono raggrinzati, unici i globuli invasi dal parassita si presentano spesso a contorni netti e quasi direbbesi di diametro maggiore del normale.

Caratteri morfologici. — Ho creduto di dover considerare come caratteri morfologici i seguenti:

a) una *differenza nei contorni* e nell'aspetto del parassita endoglobulare. Dissi che nella terzana il protoplasma del parassita ha un aspetto molto più tenue e delicato di quello dei parassiti della quartana, differenza più spiccata nella prima fase di sviluppo delle due varietà o specie parassitarie. Questa differenza apparisce abbastanza sulle fotografie, sebbene trattisi di particolarità che la fotografia difficilmente può fissare. Naturalmente per rilevare queste delicate differenze è d'uopo aver davanti le due serie di fotogrammi.

b) *differenze relative al pigmento.*

Questa differenza può alquanto più facilmente essere rilevata che non la precedente; mentre nella quartana il pigmento ha carattere di granuli più o meno irregolari, certo fini, ma non di estrema finezza, nella terzana invece spiccato è il carattere bacillare del pigmento. Si comprende come questo carattere possa essere riprodotto solo eccezionalmente e cioè quando i bastoncini pigmentati si trovino in posizione opportuna (trasversale) e perfettamente a fuoco. Ciò non di meno alcuni fotogrammi riproducono anche questa particolarità con sufficiente evidenza.

c) *Differenze nel modo col quale si svolge il processo di segmentazione.* Io ho già dimostrato che, mentre nella quartana il processo di segmentazione si svolge di regola in modo uniforme e secondo un tipo che solo raramente presenta eccezioni, nella terzana invece la segmentazione si effettua con diverse modalità (regolari forme a fior di girasole, accumuli da 18 a 30 e più corpicciuoli, ecc.). Ma, come ho già notato, su questo punto pel numero esiguo di casi, che ho potuto studiare quest'anno, ed anche perchè questi non si sono prestati ad una prolungata osservazione, la prova fotografica è riescita difettosa. Tuttavia i due ultimi fotogrammi dimostrano bene quella formà di segmentazione che io ho chiamata totale, nella quale ha luogo la formazione di un grosso accumulo di corpicciuoli, a differenza di quanto avviene nella quartana, nella quale dalla segmentazione risultano di regola tutt'al più 6-12-14 corpicciuoli. Nel caso a cui si riferisce il fotogramma ho verificato alcune forme di segmentazione con un numero veramente eccezionale di corpicciuoli.

Non mi sembra superfluo notare una particolarità la quale più ancora che dalla diretta osservazione microscopica, mi venne dimostrata dai fotogrammi, vale a dire la grande facilità colla quale nel periodo avanzato di sviluppo del parassita terzanario, allorchè tutta la sostanza globulare è distrutta, il parassita medesimo allo stadio di massa protoplasmatica con pigmento sparso esce dall'involucro costituito dal residuo globulare. Questa particolarità è fatta palese specialmente nei fotogrammi nei quali, accanto alla massa protoplasmatica pigmentata rappresentante il parassita, si scorge un tenue velamento spesso di apparenza finamente reticolata, da considerarsi appunto come l'avanzo del globulo rosso distrutto dal parassita. A questi fotogrammi fa dimostrativo riscontro un altro fotogrammo nel quale il parassita presenta un evidente alone reti-

colato che rappresenta in posto tutto ciò che avanza del globulo. Parmi che in questo dettaglio si possa ravvisare altra delle note differenziali tra parassiti della terzana e quelli della quartana, tanto più che in questi ultimi non mi accadde mai fino ad ora di riscontrare un fatto consimile.

XXVI.

IL CLORIDRATO DI FENOCOLLA NELLE FEBBRI INTERMITTENTI MALARICHE

(GAZZETTA MEDICA DI PAVIA, 1902) *

Il prof. Golgi, si dichiara impegnato a dar conto, almeno in modo riassuntivo, dei risultati ottenuti dal cloridrato di fenocolla nelle febbri malariche, per soddisfare la preghiera a lui fatta, in forma privata e pubblica, dal collega ed amico prof. Albertoni, dell'Università di Bologna. Questi, anzi, gli mandò, per tali esperienze, una certa quantità di farmaco, colla preghiera di volerne studiare l'azione sui parassiti malarici e sui corrispondenti accessi febbrili.

E con rigoroso scrupolo di scienziato che il prof. Albertoni, mentre ha stimato conveniente si cimentasse l'azione di questo nuovo farmaco, di riconosciuta utilità in altre malattie febbrili, anche contro l'infezione malarica, ad onta di taluni risultati favorevoli già a lui comunicati, non ha creduto di poterlo proporre ai pratici, prima di circondare tale proposta di tutte quelle guarentigie, che dallo stato attuale delle conoscenze sull'infezione malarica sono rese possibili. E giustamente il prof. Albertoni, nella nota da lui pubblicata nella *Riforma Medica* [1] osservava come i troppo frequenti insuccessi, che tengono dietro agli entusiasmi esagerati, coi quali sono accolte le continue proposte di nuovi farmaci, abbiano ingenerato, su questo argomento, un dannoso scetticismo, che distoglie dall'indagine accurata e diligente, impedendo utili scoperte. Il prof. Golgi fa eco a queste dichiarazioni dei Collega, augurando che le osservazioni

---

* Comunicazione alla Società Medico-Chirurgica di Pavia, 28 maggio 1892.

[1] Prof. PIETRO ALBERTONI. La fenocolla nelle febbri malariche. — *Riforma Medica*, n. 3, 1892.

di controllo rispetto ai nuovi farmaci sieno sempre condotte col rigore scientifico, che in questo studio ha voluto mettere il prof. Albertoni.

Il prof. Golgi ha il dispiacere di dover dichiarare che i risultati da lui ottenuti non corrispondono alla speranza, che nel cloridrato di fenocolla siasi trovato un succedaneo alla chinina. I suoi risultati in una serie di casi, nei quali la diagnosi di infezione malarica era stata fatta non col solo criterio clinico del modo di succedersi degli accessi, ma colle accurate e metodiche osservazioni del sangue, furono affatto negativi.

Sette sono stati fino ad ora i casi nei quali fu, qui in Pavia, esperimentata l'azione della fenocolla: 3 appartenenti alla Clinica Propedeutica del prof. Silva; 4 al comparto, che il prof. Golgi dirige nel Civico Ospedale. Di tutti però il prof. Golgi ha seguito il decorso sia clinico, sia ematologico. Sei casi furono di quartana, uno di terzana. Nei primi tre casi la somministrazione del farmaco fu fatta scrupolosamente, colle norme suggerite dal prof. Albertoni; cioè lo si prescriveva alla dose di un grammo, che era somministrato 4-5 ore prima dell'accesso: in 2 o 3 casi il cloridrato di fenocolla fu somministrato nella dose di $^1/_2$ grammo ogni ora per 6 ore a cominciare da quattro ore prima dell'accesso. Ciò nell'intento di soffocare (data un'azione autipiretica del farmaco) possibilmente l'accesso, col mantenere continuamente l'ammalato sotto l'azione del rimedio. In altro caso fu somministrato, per sei giorni di seguito, alla dose di un grammo per giorno.

Per evitare inutili ripetizioni, il prof. Golgi dà conto un po' dettagliato solo di 4 casi, che considera come tipici.

Riguardo al n. 1 (quartana), spettante alla clinica del prof. Silva, presenta le curve termiche, dalle quali a colpo d'occhio risulta che, essendo stato dato il rimedio dopo 3 successivi accessi, nei quali la temperatura era salita a 41° C., nei tre giorni dei tre successivi accessi l'azione del farmaco, somministrato nella dose di 1 gr. colle norme suddette, si manifestò con una diminuzione dell'intensità dell'accesso, verificandosi temperature di 39°,3; 39°,6; 39°,8; rileva però che, in corrispondenza del giorno in cui sarebbe caduto il 1° accesso, lasciato l'ammalato senza rimedio, la temperatura salì di nuovo a 40°,8. — Dopo una sola dose di chinino, successivamente data, gli accessi furono soppressi e la febbre non è più ricomparsa.

Quanto al caso n. 2 (pure di quartana), spettante al comparto diretto

dal prof. Golgi, l'A. si limita a far osservare che l'azione del farmaco, somministrato colla modalità suaccennata e collo speciale intento di soffocare possibilmente l'accesso, che osservazioni del sangue avevano dimostrato in preparazione, fu veramente rilevante nel senso dell'antipiresi. Infatti, sotto l'influenza dei primi tre grammi, la temperatura non superò i 38°,7, mentre nell'accesso precedente aveva quasi toccato i 41°. Nella seconda somministrazione, il massimo della temperatura, sotto l'influenza di altri 3 gr. di farmaco, fu di 37°,8: in pari tempo fa rilevare sulla curva presentata come nei due giorni, nei quali doveva accadere l'accesso successivo ai due quasi soppressi pel farmaco dato, si ebbero ancora accessi con temperatura di 40° e 39°,8. Un solo grammo di chinino dato di poi ha bastato per estinguere l'infezione.

Il caso n. 3 riguarda una terzana doppia e trattasi di certa Carolina Lussani, d'anni 46, degente nel comparto diretto dal prof. Golgi. — Prima di procedere alla somministrazione del cloridrato di fenocolla, si assistette al succedersi di una serie di accessi, i quali andarono gradatamente accentuandosi fino ad aversi, in ciascuno di essi, rispettivamente 41°,3 - 41°,4. A questo punto, il giorno 12 giugno, si fece la prima sommistrazione di cloridrato di fenocolla, alla dose di gr. 3, eseguita in modo che l'ammalata ne prendesse gr. 0,50 ogni ora, cominciando 3 ore prima dell'accesso. Il risultato ottenuto fu che l'accesso in corso s'attenuò non di molto; ma nei giorni successivi gli accessi non solo si sono rinnovati, ma si ebbe un graduale accentuarsi dei medesimi. Anzi l'uno degli accessi, che prima non raggiungeva i 38°,8 - 39°, s'accentuò fino a raggiungere anch'esso una temperatura di 41°. Si credette a questo punto conveniente affine di attenuare, non estinguere, per scopo di studio, l'infezione, di ricorrere all'injezione di piccole dosi di chinina (10 cgr. di cloridrato di chinina per due giorni di seguito). L'effetto fu superiore alle previsioni, tanto che gli accessi tacquero per alcuni giorni di seguito, sebbene l'infezione non fosse completamente estinta. — Ricomparvero però ancora, progressivamente riaccentuandosi: dopo una serie di questi, si ritentò l'uso della fenocolla, che fu data, per tre giorni di seguito, alla dose di 1 grammo per giorno. È dovere notare che dopo la 3ª dose l'eccesso fu assai lieve e che nei giorni successivi gli accessi furono pure tenui. — L'esame del sangue in tutta questa serie di giorni fece corrispondentemente rilevare che l'infezione non era estinta, essendosi in ogni

osservazione verificata la presenza nel sangue di alcuni rappresentanti del parassita della terzana. In condizioni siffatte l'ammalata si trova tutt'ora. L'attenuazione dell'infezione, legata alla ripresa della fenocolla, è da attribuirsi all'azione del rimedio somministrato per tre giorni di seguito? Vista l'inutilità delle precedenti maggiori dosi del farmaco, l'A. è inclinato a ritenere si tratti piuttosto di quelle oscillazioni, che sono così frequenti nel decorso delle febbri malariche: non si crede però autorizzato a pronunciarsi in modo definitivo e si rimette ad ulteriori osservazioni. Però il dubbio che questo speciale decorso non sia da riferirsi alla somministrazione del rimedio, fatta per tre giorni di seguito, risulta non fondato anche da altro caso, il quarto fra quelli dei quali il prof. Golgi dà conto un po' dettagliato. In questo si somministrò il rimedio per sei giorni di seguito nella dose quotidiana di un grammo diviso in due, venendo la seconda dose fatta ingerire nelle ultime ore precedenti l'accesso: mentre l'esame del sangue dimostrò che il parassita continuava regolarmente il suo sviluppo fino alla fase di sporulazione, gli accessi non apparvero minimamente influenzati. Trattasi di certa Maria Cerri, affetta da quartana semplice, con reperto parassitario caratteristico, nella quale, prima della somministrazione del rimedio si constatò la comparsa di due successivi accessi. Dopo il secondo accesso cominciò la somministrazione del cloridrato di fenocolla (1 gr. al giorno in 2 cartine): le ultime dosi furono rispettivamente somministrate: 3 ore, 1 ora prima dell'accesso. Malgrado ciò, l'accesso, di cui s'era verificata, coll'esame del sangue, la preparazione e l'imminenza, non può dirsi sia stato nemmeno attenuato, perchè mentre il precedente accesso aveva raggiunto una temperatura di 40°,5, questo raggiunse i 40°,7.

Da queste osservazioni il prof. Golgi crede debbansi trarre le conclusioni seguenti:

1.° Il cloridrato di fenocolla, nei casi di febbre malarica, diagnosticata col controllo del reperto parassitario, si è dimostrato inefficace. Trovandosi l'ammalato sotto l'influenza del rimedio, anche in dosi molto rilevanti, il parassita malarico ha continuato il regolare suo sviluppo, attraversando le sue fasi endoglobulari ed arrivando, nel giusto periodo, alla fase di maturazione, compiendo successivamente la sporulazione, alla quale sempre corrispose l'elevarsi della temperatura, caratterizzante l'accesso.

2.° Se negativa è stata l'azione antiparassitaria del rimedio, viceversa in modo abbastanza rilevante il cloridrato di fenocolla ha spiegata azione antipiretica, senza però mai riuscire a sopprimere completamente l'accesso: qualche volta anzi l'accesso non parve influenzato o lo fu in modo insignificante. Di più, per ottenere l'azione antipiretica nella misura dimostrata dai casi sovraesposti, è stato necessario elevare la dose del cloridrato di fenocolla al triplo di quella che si potrebbe, in certo qual modo, considerare come *dose normale*.

Il prof. Golgi ricorda quindi i risultati, precedentemente comunicati alla Società, sull'*azione della chinina nell'infezione malarica* e sembra a lui non senza qualche importanza il rilevare che, mentre la chinina, anche dose molto rilevante, somministrata in periodo di tempo nel quale i parassiti sono in certo modo difesi dalla sua azione (prime fasi dello sviluppo endoglobulare) in quanto non impedisce la sporulazione dei parassiti stessi, non vale ad arrestare l'accesso febbrile, il cloridrato di fenocolla invece, il quale non spiega un'azione antiparassitaria, può bensì, per una certa quale sua azione antipiretica, attenuare direttamente l'accesso in via di sviluppo ma non influisce sugli accessi successivi. Ciò dimostra come la chinina non agisca come antipiretico diretto, nè per speciale sua azione sul sistema nervoso, ma come antiparassitario, mentre l'azione del cloridrato di fenocolla è semplicemente antipiretica.

Il prof. Golgi, sente di dover ringraziare il collega Silva, il quale, mettendo a sua disposizione i casi di malaria raccolti nella sua Clinica, gli ha data la possibilità di provare su più larga scala il nuovo rimedio e di soddisfare così al desiderio del prof. Albertoni.

SORMANI. — Chiede al prof. Golgi in qual modo può essere accaduto che al prof. Albertoni siano stati comunicati tanti casi positivi, mentre egli non ne ebbe nessuno.

GOLGI. — L' interrogazione del collega Sormani riguarda una questione tanto importante quanto difficile a risolversi. Egli vorrebbe fornire una spiegazione, ma si trova nell'impossibilità di trovarne una, che possa dirsi completamente soddisfacente. Egli non esita di affermare che molti casi, che si descrivono come malarici, non sono assolutamente tali. Gli pare che con troppa facilità alcuni accessi febbrili, eventualmente succedentisi con più o meno spiccata intermittenza, vengano riferiti ad infezione malarica. Non esclude che molti casi siano di vera malaria, ma si sa

che, trattandosi di infezione lieve, le guarigioni spontanee sono frequentissime.

La guarigione, verificatasi dopo questo o quel farmaco, compreso il cloridrato di fenocolla, è quindi a ritenersi come coincidenza non come effetto. Gli pare inoltre che talune forme lievi di varia natura, e particolarmente taluni casi di *angina,* non di rado sieno accompagnati da febbri ad accessi, che fanno credere all'infezione malarica, la quale è esclusa dall'esame del sangue. È forse da tenersi conto di altri casi: ricorda come i soci Silva e Cantù abbiano, davanti a questa stessa Società, illustrato interessanti casi, nei quali il diagramma della temperatura aveva fatto pensare ad accessi malarici; ma che viceversa risultarono di tutt'altra natura. — Certo l'argomento merita l'ulteriore attenzione dei clinici e il relatore prega il collega Silva a volere esporre sull'argomento le sue impressioni.

SILVA. — Conferma pienamente le osservazioni del prof. Golgi e cita un caso di *criptopiosetticemia* ed un altro di *endocardite,* i quali presentarono il quadro il primo di una terzana e il secondo di una febbre ricorrente. L'esame del sangue era però negativo. Opina che probabilmente molti dei malati dei quali è parola nella comunicazione del professor Albertoni sono guariti spontaneamente, non per virtù del rimedio, ed a creder ciò è indotto dal tempo in cui presumibilmente l'infezione malarica fu da essi contratta, che la caratterizzerebbe per *mite,* mentre i malati del prof. Golgi erano colpiti da *forma grave.* Insiste sulla assoluta necessità dell'esame del sangue e consente infine che il cloridrato di fenocolla possa avere azione antipiretica.

XXVII.

AZIONE DELLA CHININA SUI PARASSITI MALARICI E SUI CORRISPONDENTI ACCESSI FEBBRILI

(Gazzetta medica di Pavia, 1902) *

Le ricerche che in questi due ultimi lustri andarono svolgendosi intorno all'infezione malarica e le scoperte di cui, su questo campo, a quest'ora si sono arricchite la patologia e la clinica, hanno in certo modo ridata attualità alle discussioni concernenti così la patogenesi del processo febbrile da malaria, come il modo col quale la chinina spiega la specifica sua azione sulle diverse forme di febbre malarica.

Mentre, riguardo al primo punto, io avevo la fortuna di scoprire il rapporto fra il ciclo evolutivo dei parassiti malarici ed il periodico succedersi degli accessi, e di verificare, in pari tempo, come ai diversi tipi di febbre corrispondano specie o varietà diverse di parassiti malarici, quasi contemporaneamente io dirigevo la mia attenzione anche sul secondo punto più direttamente interessante la clinica, quello del modo di agire della chinina sui detti parassiti.

Le osservazioni su questo indirizzo da me raccolte, già costituirono il tema di una comunicazione che ebbi l'onore di fare alla Società Medico-Chirurgica di Pavia, nella sua adunanza del 17 marzo 1888. [1]

Mi trovo ora nella necessità di constatare che quelle mie osservazioni cliniche sono rimaste sino ad oggi isolate. Infatti nessun altro osservatore

---

* Pubblicato nelle *Archives de Biologie* t. XVII e nella *Deutsche med. Wochenschrift 1892* e nei *Rendiconti* del R. Istituto Lombardo, 1892.

[1] C. Golgi. — A qual punto del ciclo evolutivo dei parassiti malarici la somministrazione della chinina, arrestandone lo sviluppo, valga ad impedire il più vicino accesso febbrile. — *Bollettino della Società Mèdico-Chirurgica di Pavia,* N. 1, Anno 1888, pag. 39. — *Gazzetta degli Ospedali*, 1888.

ha fino ad ora rivolto la sua attenzione sullo stesso argomento sia per controllare le osservazioni mie, pubblicate in modo molto riassuntivo, sia per ampliarle con altro materiale di studio, od eventualmente per correggerle. Solo il Binz, al quale è certo sfuggita quella mia pubblicazione, in un recentissimo suo lavoro ([1]) ha creduto di dover lamentare che, dopo il consolidamento delle conoscenze sulla natura parassitaria dell' infezione malarica, non siasi studiato, con dirette osservazioni sul sangue malarico, il modo di agire della chinina, deplorando di non potere per suo conto, causa la macanza di materiale, intraprendere siffatti studi.

Non soltanto da questa osservazione di Binz, ma anche da altri dati risultando la prova che gli studi sul modo di agire della chinina sui parassiti malarici da me comunicati alla Società Medico-Chirurgica di Pavia, sono rimasti quasi sconosciuti, mi si presenta tuttora l'opportunità di ritornare sull'argomento. Il che mi pare opportuno anche nell' intendimento di dare all'argomento medesimo uno svolgimento alquanto più largo e di meglio precisare taluni fatti speciali.

Nè credo che questo mio apprezzamento debba essere modificato della nota incidentale contenuta in un recente lavoro di Laveran ([2]), nota che voglio testualmente riprodurre: « Si può direttamente studiare l'azione della chinina sugli ematozoari, mescolando una goccia di soluzione di solfato o cloridrato di chinina con una goccia di sangue palustre: in queste condizioni si constata che i movimenti dei flagelli non si osservano più e che gli ematozoari prendono la loro forma cadaverica. La scomparsa dei parassiti nel sangue dei malati sottoposti alla medicazione chinina mostra d'altronde che la chinina distrugge gli ematozoari. »

Se si considera che le forme flagellate malariche non entrano nel ciclo delle più comuni febbri malariche, e che nei casi, nei quali esse compariscono non rappresentano che una fase finale dello sviluppo dei parassiti in discorso, non si comprende quale possa essere il valore della citata osservazione di Laveran. D'altronde è facile constatare che anche

---

([1]) Prof. C. Binz. — Ueber Chinin und die Malariaamöbe. — Eine Erwiderung an Herrn Prof. A Laveran in Paris. — Berliner Klinische Wochenschrift, n. 43, ottobre 1891.

([2]) A. Laveran. — Du paludisme et de son hematozoaire. Paris, 1891, pag. 185.

reattivi assai più innocenti, che non siano le soluzioni di solfato e cloridrato di chinina, nel sangue malarico, come nel non malarico, provocano alterazioni ben più gravi di quelle che trovansi accennate nel semplicissimo esperimento di Laveran.

Di carattere addirittura suggestivo sono le osservazioni di Dock, il quale scrive che « sotto l' influenza della chinina veggonsi i plasmodî diventare immobili e non inviare più alcun flagello. » (?)

Quando si consideri che il parassita malarico nello stadio in cui, invero impropriamente, lo si volle designare col nome di plasmodio, non emette mai flagelli, codesta osservazione di Dock deve riuscire incomprensibile.

Meritano invece posto distinto, anche senza tener conto della speciale loro importanza clinica, gli studi di Baccelli, (1) il quale, affrontando direttamente la questione parassitaria, proponevasi la soluzione del seguente problema: « Se fosse stato possibile, mettendo in contatto diretto il rime-
« dio specifico coi globuli ematici, ottenere la distruzione del parassita in
« modo più pronto e duraturo di quello che si otteneva con le ordinarie
« vie di somministrazione, compresa l' ipodermica; specialmente quando
« queste vie venivano a mancare e ad essere insufficienti, o tardive, come,
« per esempio, nelle perniciose. » — Alla soluzione di problema siffatto Baccelli dedicava, oltre l'osservazione clinica, anche le ricerche più minute, « osservando il sangue di mezz'ora in mezz'ora, dopo la somministrazione di un grammo di chinina *per le vene.* »

Riproduco testualmente le conclusioni a cui l' illustre clinico è giunto con questa parte de' suoi studi:

« Nelle prime 6 ore, non osservammo alcuna modificazione visibile,
« nè nel numero, nè nella forma, nè nel movimento ameboide dei paras-
« siti: solo ci parve notare una maggiore vivacità di movimenti nelle prime
« due o tre ore.

« È certo peraltro che, dopo 24 ore, quasi tutti i parassiti potevano

(1) GUIDO BACCELLI. — Le iniezioni intravenose dei sali di chinina nell' infezione malarica. *Riforma Medica,* Gennaio 1890 e *Berliner Wochenschrift,* 1890, pag. 489.

« dirsi scomparsi senza aver potuto segnalare, prima, una fase di regres-
« sione o di morte.

« Le forme pigmentate e falciformi di Laveran restano visibili nel « sangue, anche più giorni dopo introdotto per le vene il chinino, e cessata « la febbre. »

Senza voler esagerare la portata delle osservazioni, che mi accingo a comunicare, non posso a meno di rilevare che esse, per lo meno, tendono a fornire una spiegazione scientifica ed a attribuire carattere di razionalità a precetti i quali, tradizionalmente ammessi come utili nella pratica, ciò non di meno finora non ebbero che un fondamento empirico. Naturalmente non posso escludere che, in alcuni casi, chi abbia la voluta pratica in questo ordine di studi, dai dati emergenti dalle mie osservazioni, possa ben anco trarre criteri di immediata utilità pratica.

*

Riguardo al modo di somministrazione della chinina nell' intento di combattere gli accessi di febbre malarica, come è noto, molti sono i precetti che hanno diffusione nella pratica. Il più accreditato è quello di somministrare la chinina *alcune ore* prima dell' insorgenza del brivido. Da molti anzi si vuole dare maggiore precisione a tale precetto, fissando con esattezza il numero delle ore che, rispetto al brivido, dovrebbe precedere tale somministrazione. Ma su questo punto, mentre alcuni precisano a quattro il numero delle ore, altri fissano cinque, altri sei, otto, e perfino dieci ore il periodo di precedenza.

Se, come dissi, il precetto più accreditato è quello che la somministrazione del farmaco debba precedere di alcune ore l' insorgenza dell'accesso, dall'altra parte non mancano coloro che suggeriscono di somministrare la chinina subito dopo la cessazione dell' accesso, mentre altri ancora hanno insistito nel raccomandare che il farmaco antimalarico venga propinato a dosi piccole ripetute nei periodi di apiressia.

Alla stregua delle nuove, tanto precise, conoscenze sulla malaria, fra codesti precetti ve n'ha qualcuno che meriti in modo assoluto la preferenza rispetto agli altri? O, viceversa, ha forse ciascuno di essi qual-

che fondamento di razionalità, sicchè convenga tenerli tutti in qualche conto?

E poichè, come venne da me dimostrato, il regolare ritorno agli accessi è in rapporto col regolare ciclo di sviluppo dei parassiti malarici, insorgendo gli accessi in coincidenza dell'invasione del sangue di una nuova generazione parassitaria derivante dalla segmentazione (sporulazione), vi ha qualche fondamento per supporre che la somministrazione della chinina fatta in corrispondenza di certe fasi del ciclo dei parassiti, valga ad arrestare lo sviluppo di questi e così impedire con qualche certezza il più vicino accesso febbrile?

*

Nel comparto ospitaliero, che dirigo, io ho potuto raccogliere una serie di osservazioni, le quali a mio credere permettono di rispondere con sufficiente sicurezza a ciascuno dei quesiti che ho sopra formulato. Di quelle mie osservazioni però, onde evitare inutili ripetizioni, per documentare la presente nota, io ne riferirò solo qualcuna che prendo a caso dalla mia raccolta, presentando esse una sorprendente uniformità.

Credo solo opportuno far notare in precedenza, che, riguardo alla somministrazione della chinina, in una prima categoria di esperienze io credetti necessario attenermi alle *dosi terapeutiche ordinarie*, concedendomi limitatissime variazioni a seconda dell'età, del sesso e delle condizioni di maggiore o minore robustezza dei soggetti, le quali variazioni naturalmente non avevano altro scopo che quello di ottenere la maggiore possibile uniformità nelle condizioni dello sperimento.

Determinato il numero delle ore prima dell' accesso in cui la somministrazione della chinina doveva aver luogo, disponevo perchè la propinazione fosse fatta od in una sola volta o in due o tre riprese ad intervalli brevi il più possibile.

Qui in Pavia, dove quasi esclusivamente ho potuto fare questi studi, non si osservano (almeno ciò accade da oltre un decennio) che rari casi di malaria relativamente mite, e anche questi sempre derivanti dal contado: casi di *perniciose*, o aventi, per altra causa qualsiasi, una gravezza eccezionale o carattere allarmante a me non si sono presentati mai. È per questo che di regola io mi sono attenuto alla somministrazione

della chinina per la via dello stomaco. Solo in un piccolo numero di ammalati ho ricorso all' iniezione ipodermica; ed anche per questi casi (uno eccettuato nel quale ricorsi all'iniezione ipodermica in considerazione del poco successo ottenuto dalle altre cure fatte in precedenza) a tale metodo ricorsi piuttosto a scopo di esperimento che per vera indicazione. È ancora per la ragione suddetta che finora a me non s'è mai presentata l'indicazione di ricorrere alle iniezioni intravenose escogitate da Baccelli.

Le forme di infezione malarica che sin qui a me si sono presentate in Pavia ([1]) furono esclusivamente le seguenti:

I. Febbri intermittenti legate al ciclo evolutivo di parassiti che si sviluppano in tre giorni.

Questa categoria comprende i tipi clinici della **quartana**, della **quartana doppia** e di alcune **quotidiane** o **quartane triple**. (Queste ultime sono legate alla maturazione quotidiana di tre generazioni di parassiti compienti il loro ciclo in tre giorni, ma che arrivano alla maturazione con un giorno di distanza l'una dall'altra).

II. Febbri intermittenti legate al ciclo di parassiti che si sviluppano in due giorni.

A questa categoria corrispondono i tipi clinici della **terzana** e di alcune **quotidiane**, giacchè come io ho dimostrato, talune quotidiane sono dovute alla maturazione con un giorno di intervallo di due generazioni parassitarie, che completano il loro ciclo evolutivo in due giorni.

III. Febbri intermittenti legate alla presenza del sangue di quelle forme, di significazione non ben determinata, compienti il loro sviluppo in un periodo non costante e che, in rapporto colla figura sotto la quale prevalentemente si presentano, sono comunemente designate col nome di **semilune**.

A questa categoria appartengono molte febbri intermittenti a tipo incostante, e come figurano qui le febbri intermittenti a **lungo intervallo**,

---

([1]) In Pavia precisamente non può dirsi esista infezione malarica. I casi che si presentano all'ospedale, ove in speciale comparto assegnatomi dalla Direzione ospitaliera, io ho condotto i miei studi, provengono tutti dal contado, ed in grande prevalenza dalla Lomellina.

così si possono in questo stesso gruppo includere molte febbri ad **intervalli brevi** e ben anco talune **quotidiane** e perfino delle **subcontinue** e delle **quotidiane subentranti.** Sembra inoltre debbansi più particolarmente riferire a questo gruppo le vere **forme perniciose.**

Poichè in prevalenza le mie esperienze vennero fatte in casi di *quartana:* di queste voglio dar conto innanzi tutto, anche perchè è in essi che ho potuto fare le più particolareggiate osservazioni nei vari periodi di apiressia. Mi serbo di dar conto in ultimo delle poche osservazioni sui casi di *terzana* e su quelli di febbre intermittente legati alle così dette semilune.

A) **La somministrazione della chinina, nelle dosi terapeutiche ordinarie, vale ad arrestare lo sviluppo dei parassiti malarici allorchè in essi è avviato od anche appena incominciato il processo di segmentazione?**

Un accenno di risposta al quesito qui fatto, trovasi incluso nel primo lavoro sull'infezione malarica, da me pubblicato nel 1886. [1] Fin d'allora, infatti, ho riferito (pag. 1002) che la somministrazione della chinina fatta sei ore prima dell'accesso non aveva influenzato lo sviluppo dei parassiti malarici, i quali, viceversa, continuando il loro ciclo, erano proceduti fino alla segmentazione colla corrispondente insorgenza dell'accesso. Per altro, in quella accidentale osservazione io tenni conto soltanto del numero delle ore precedenti l'accesso, non già della precisa fase di sviluppo in cui i microparassiti endoglobulari si trovavano al momento della propinazione del farmaco.

Più precisi dati risultano da una serie d'osservazioni da me raccolte e delle quali voglio qui riportare le indicazioni riassuntive.

CASO I. — *Febbre quartana semplice; — somministrazione della chinina, in dose ordinaria, quattro ore prima dell'accesso; — segmentazione di parassiti non impedita; nessuna influenza sull'accesso prossimo; — successiva scomparsa della giovane generazione di parassiti: stabile guarigione.*

---

(1) C. GOLGI. — Sull'infezione malarica. *Archivio per le Scienze mediche.* Vol. X N. 4. — V. queste « Opera omnia », pag. 989.

CASO II. — *Febbre quartana semplice recidiva; — somministrazione della chinina cinque ore prima dell'accesso; nessun effetto sull'ulteriore sviluppo dei parassiti: non impedito il primo accesso. Soppressione degli attacchi successivi; guarigione definitiva.*

CASO III. — *Febbre quartana semplice: — somministrazione della chinina 6 ore prima dell'accesso; — risultato negativo riguardo all'accesso vicino; — scomparsa della nuova generazione di parassiti derivanti dalla sporulazione; — nessun nuovo accesso successivo: guarigione stabile.*

CASO IV. — *Febbre quartana semplice; il solfato di chinina, somministrato 8 ore prima del previsto accesso, esercita qualche influenza che si appalesa col ritardare e diminuire l'intensità dell'accesso; — successivamente stabile guarigione.*

Risultato identico trovo registrato per altro caso, nel quale il solfato di chinina, sempre nella dose terapeutica ordinaria, venne somministrato 10 ore prima dell'accesso. — Precisamente, anche in questo caso rimane l'impressione che il rimedio avesse influito su parte dei parassiti malarici, arrestandone lo sviluppo, e da ciò ne venisse un allontanamento ed una rilevante diminuzione dell'intensità dell'accesso.

*

Le osservazioni qui accennate autorizzano a dare il quesito che sta in capo di questo paragrafo la risposta seguente:

La somministrazione della chinina nelle dosi terapeutiche ordinarie, con riguardo all'età, alla robustezza, ecc., non vale ad arrestare lo sviluppo dei parassiti malarici della quartana, allorchè in essi sieno avviate od anche appena incominciate le trasformazioni nell'intima organizzazione, che nel loro insieme caratterizzano il processo di segmentazione (sporulazione). Non essendo impedita la segmentazione, corrispondentemente non è impedito l'accesso febbrile che ad essa è legato. Però, se le stesse ordinarie dosi non valgono ad arrestare l'avviata segmentazione, valgono però ad uccidere la giovane generazione parassitaria, la quale è in certo modo sorpresa al suo stato nascente dal farmaco che trovasi in circolazione. Da ciò la stabile guarigione, con una sola somministrazione del rimedio in tutta questa serie di casi.

Viceversa, le stesse ordinarie dosi di chinina pare esercitino una notevole azione sui parassiti della quartana, allorchè essi trovansi nello stadio che immediatamente precede la segmentazione, (parassiti già privi dell'involucro globulare, ma con pigmento ancora disseminato: forme endoglobulari a sviluppo avanzato, ma con sottile orlo di sostanza globulare). Quest'ultima osservazione spiega l'attenuazione ed il ritardo degli accessi, verificatosi in seguito alla somministrazione della chinina, in alcuni dei casi della mia raccolta e dei quali il IV figura come rappresentante. S'intende che per avere una soddisfacente spiegazione di questo risultato parziale, è d'uopo tener conto del fatto che, massime in casi nei quali vi ha tendenza alla guarigione spontanea (ciò che quasi sempre si osserva dopo alcuni giorni di degenza all'ospedale), le generazioni parassitarie, anzichè trovarsi allo stesso livello di sviluppo, trovansi invece a certa distanza le une dalle altre: può, ad es., avverarsi che mentre in alcune sono già avviati i mutamenti interni che mettono capo alla segmentazione, in altri è appena finita o trovasi sul finire la fase endoglobulare. Dato questo, è logico ammettere che la chinina possa ad es., influire su questi ultimi e non sui primi. Da ciò l'attenuazione e il ritardo dell'accesso, non la soppressione di esso.

Nel dar conto di questo primo gruppo di osservazioni, ho voluto mettere in rilievo che in esse, somministrando il farmaco, mi ero attenuto alle dosi ordinarie: ciò mi parve conveniente, perchè non potevo escludere la possibilità, che dosi superiori alle comuni potessero avere altro effetto; supposizione che appariva giustificata dalle osservazioni intorno all'azione della chinina nella fase endoglobulare dei parassiti malarici.

Al quesito, se dalle forti dosi di chinina, allorchè la somministrazione è fatta quando sono già bene avviati i mutamenti che conducono alla segmentazione (tre e mezzo, cinque ore prima dell'accesso), si possa attendere risultato diverso da quello suaccennato, sono dedicate le osservazioni seguenti:

B) **La somministrazione della chinina, fatta anche in quantità molto superiore alle dosi terapeutiche ordinarie, sia per bocca, sia per via ipodermica, vale ad arrestare lo sviluppo dei parassiti malarici, allorchè in essi sono già inoltrati i mutamenti che caratterizzano il processo di sporulazione?**

Su questo punto non sono in possesso di una regolare serie di osservazioni paragonabile alla serie precedente. Nella mia raccolta trovo soltanto quattro casi, nei quali la somministrazione della chinina venne fatta (in due per via ipodermica, in altri due per bocca) da tre e mezzo a quattro e mezzo o cinque ore in precedenza dell'accesso. Stimo tanto più necessario tener conto di questa lacuna in quanto che, come già apparisce dalla osservazione della serie *(A)*, vi ha motivo per supporre che se le dosi ordinarie arrivano ad esercitare un'azione malefica sui parassiti, allorchè il farmaco li sorprende nello stadio, che immediatamente precede la comparsa delle modificazioni che devono condurre alla sporulazione, con molto maggior fondamento si può supporre che le dosi eccezionalmente forti possano influenzare lo sviluppo dei parassiti allorquando in essi dette modificazioni sono appena iniziate.

CASO V. — *Febbre quartana inveterata; — cura coll'iniezione ipodermica di bicloridrato di chinino fatta quattro ore prima dell'accesso; — nessuna influenza sull'ulteriore sviluppo di parassiti che erano vicini alla sporulazione e sul corrispondente prossimo accesso; — guarigione definitiva.*

CASO VI. — *Febbre quartana semplice; — somministrazione della chinina in dose doppia dell'ordinaria fatta da 3 ½ a 4 ore prima dell'accesso; — segmentazione non impedita: nessuna influenza sull'accesso prossimo; — stabile guarigione.*

Anche qui, per evitare superflue ripetizioni, sopprimo altro caso trattato identicamente e con eguale risultato.

Quest'altro gruppo di osservazioni autorizza a concludere che, allorquando lo sviluppo dei parassiti della quartana è così avanzato, per cui in essi sieno già ben pronunciate le interne modificazioni, che devono condurre alla segmentazione, anche le dosi molto forti di chinina, somministrate sia per bocca, sia per via ipodermica, come non arrestano lo sviluppo dei parassiti, così non valgono ad impedire il prossimo accesso febbrile.

È superfluo il dire che nei casi in tal modo curati, la giovane generazione parassitaria, derivante dalla sporulazione, sorpresa al suo nascere dal farmaco, viene più sicuramente uccisa, venendo così assicurata la stabile guarigione.

A queste mie osservazioni si collegano gli importanti studi di Baccelli sulle iniezioni endovenose di chinina avendo egli verificato « che

il chinino, anche a dose di un grammo (per iniezione nelle vene) non vale ad abortire l'accesso febbrile, se somministrato nell'inizio, o anche *tre ore prima* » [1].

È questo veramente un fatto assai notevole, perchè se vi era mezzo dal quale, per l'accertato contatto immediato del farmaco coi parassiti, si potesse aspettare un'azione anti-parassitaria pronta e sicura, questo mezzo doveva appunto essere l'introduzione diretta nella corrente sanguigna. Viceversa anche questo mezzo si è dimostrato impotente ad arrestare la regolare evoluzione del parassita allorchè esso trovasi nella fase, durante la quale, forse per quella specie di incapsulamento che subisce, sta elaborandosi il processo di riproduzione del parassita stesso.

❦

Sin qui, mentre è già accertato che l'azione della chinina è potentissima sulla nuova generazione parassitaria derivante dalla sporulazione, tanto che la nuova stessa generazione viene di solito annientata dal farmaco, che introdotto poche ore prima, trovasi ancora in circolazione al momento della sporulazione, viceversa, rimane impregiudicata la questione, se la chinina in dosi, sia ordinarie, sia eccezionalmente forti, agisca per avventura in modo diverso sui precedenti stadî di sviluppo dei parassiti.

A quest'altra parte della questione, più particolarmente si riferiscono le osservazioni seguenti:

C) **Quale azione esercita la chinina sui parassiti malarici nel loro stadio endoglobulare? — È possibile arrestarne lo sviluppo facendo su di essi agire la chinina mentre percorrono le fasi di accrescimento entro i globuli rossi?**

Devo subito osservare che i risultati di questo gruppo di osservazioni non sono punto tanto decisivi e costanti da permettere una conclusione recisa che esprima una legge. Codesti risultati, anzi, benchè ottenuti colle solite dosi terapeutiche ordinarie, per le indeterminatezze e

---

(1) Baccelli, l. c.

contraddizioni, almeno apparenti, presentate, parvero singolarmente influenzati e dalle condizioni individuali, e dall'intensità dell'infezione e da altre circostanze.

Malgrado ciò, con una attenta osservazione del modo con cui si svolgono i fatti, non soltanto si possono fino ad un certo punto comprendere le differenze e le contraddizioni, ma si possono ben anco trarre alcune conclusioni, che esprimono certe leggi.

Fra i varî casi che possono documentare questo punto della questione, riferisco, come più dimostrativi, i seguenti:

CASO VII. — *Febbre quartana semplice; — somministrazione del solfato di chinina in dose terapeutica ordinaria (relativamente debole), il primo giorno di apiressia; — l'accesso in preparazione non è impedito, ma attenuato e allontanato; — interruzione degli accessi, ma infezione non estinta: recidiva degli accessi febbrili.*

CASO VIII. — *Quartana semplice; — somministrazione del solfato di chinina, in dose terapeutica ordinaria, nel 1° giorno di apiressia; — evidente azione sulla colonia dei parassiti che in parte scompare, in parte persiste, assumendo irregolare sviluppo: — primo accesso allontanato e attenuato; — accessi successivi lievi ed irregolari; — forte recidiva.*

CASO IX. — *Quartana semplice; — somministrazione della chinina, in dose terapeutica ordinaria, nel primo giorno di apiressia; — parassiti in prevalenza arrestati nel loro sviluppo; quelli residuanti scompaginati così, che procedono irregolarmente; — manca l'accesso primo, ma l'infezione non è estinta; — tregua degli accessi; più tardi recidiva.*

CASO X. — *Quartana semplice; — somministrazione del solfato di chinina in dose terapeutica ordinaria, ma relativamente forte nel primo giorno di apiressia; — scomparsa dei parassiti; guarigione.*

I casi qui riferiti, in quanto ciascuno di essi figura come rappresentante di un corrispondente gruppo di casi identici, dimostrano che nello stadio di amebe endoglobulari giovani, quali trovansi nel 1° giorno di apiressia, i parassiti malarici, benchè assai vicini allo stadio nel quale sono con maggior sicurezza colpiti dalla chinina, presentano, protetti, come sono, da un grosso strato di sostanza globulare, una grande resistenza all'azione del farmaco, tanto che non soltanto possono arrivare alla maturazione e sporulazione, dando luogo al corrispondente accesso, ma possono anche ulteriormente resistere mantenendo l'infezione e causando più

o meno presto la recidiva. In questa maggior resistenza delle forme giovani è dunque inclusa la causa di molte recidive che accadono in seguito ad una sola somministrazione di chinina fatta nel 1° giorno di apiressia; la ragione di ciò deve essere che nel tempo, che i parassiti impiegano a ulteriormente svilupparsi, la chinina viene eliminata dall'organismo. Ma la difesa non è assoluta; che, anzi, il farmaco messo in circolazione, finisce per influenzare i parassiti, per lo meno col rendere irregolare lo sviluppo, quando non li uccide. Ond'è che la intera colonia è in certo modo disorganizzata nel suo andamento, non distrutta. Da ciò, la frequente non costante mancanza del primo accesso, non l' estinzione della infezione, anzi le frequenti recidive.

Quali sieno le cause delle differenze, non è facile il dirlo; si può supporre sieno rappresentate o da una diversa resistenza dei globuli, o da differenze individuali, rispetto alla maggiore o minore facilità, con cui la chinina viene eliminata dall'organismo, o dal valore proporzionale diverso delle stesse dosi del farmaco nei varî soggetti.

*

Notevolmente diversi sono gli effetti della chinina, allorchè essa venga somministrata quando i parassiti, per un più inoltrato sviluppo, abbiano tanto distrutta la sostanza globulare, che di questa non rimanga che un sottile orlo e che, nei parassiti stessi, stiano per iniziarsi gli interni mutamenti, che devono condurre alla segmentazione. Stato siffatto, nell'amoeba *febris quartanae*, coincide col secondo giorno di apiressia e specialmente colle ore pom. di tal giorno, dato che l'accesso debba insorgere attorno al mezzogiorno del dì successivo.

Per la documentazione di questo punto, trovo registrato un ragguardevole gruppo di osservazioni cliniche; ma per evitare una troppo monotona esposizione dei casi, mi permetto sopprimere queste narrazioni, limitandomi a registrare la conclusione che da casi siffatti credo si possa trarre:

« Il periodo evolutivo nel quale i parassiti malarici endoglobulari (sono quindi escluse le giovani forme primitive immediatamente derivanti dalla sporulazione) sentono più presto l'azione della chinina, è quello che

immediatamente precede la segmentazione ». In armonia con questa conclusione, nella nota che ho citato in principio, a me parve di poter asserire che « l'estremo limite nel quale la chinina può essere somministrata con speranza di riuscire ad impedire un eccesso in preparazione, teoricamente sarebbe quello che immediatamente precede l'inizio dei mutamenti, che devono condurre alla segmentazione. Se non che, tenendo conto del tempo che la chinina impiega per essere assorbita e venire a contatto, in quantità sufficiente per esercitare la sua azione antiparassitaria, cogli elementi del sangue (data la somministrazione per le vie digerenti), è necessario anticipare, prendendo in considerazione anche il fatto, che dopo la consumazione completa della sostanza globulare, le modificazioni che caratterizzano il processo di segmentazione, si svolgono molto rapidamente ». Sembra anzi, aggiungo ora, possano incominciare prima ancora della intera consumazione della sostanza globulare (1).

È superfluo il dire che anche la conclusione testè formulata non è qualche cosa di assoluto, ma solo corrisponde a quanto si osserva nella maggioranza dei casi: però le eccezioni, rappresentate da casi nei quali non si ottiene che una temporanea soppressione degli accessi, sia che si avesse soppressione del primo accesso, o soltanto attenuazione ad allontanamento di esso, non furono rarissime; per spiegarle, credo debbasi tener conto della possibilità che essendo in alcune forme già iniziato il processo, che mette capo alla sporulazione, queste già si trovassero nello stato nel quale i parassiti sentono in grado minimo l'azione della chinina.

Ai casi di cui sopra è parola, curati con risultato tanto diverso con una sola somministrazione di chinina fatta in coincidenza della fase endoglobulare dei corrispondenti parassiti, farebbe seguito altro gruppo di casi curati, con successo di guarigione stabile (su 6 casi uno eccettuato nel quale, sebbene siano stato soppressi gli accessi, non si ottenne estinzione assoluta dell'infezione, sicchè ebbesi recidiva dopo 10 giorni), con gr. 2,

(1) Qui faccio astrazione dei casi eccezionali, documentati colla fig. 34 della tavola annessa al primo mio lavoro sulla malaria, nei quali le fasi dello sviluppo, compresa la sporulazione, arrivano a compimento quando vi ha ancora abbondante sostanza globulare.

3, 3 $^1|_2$ di chinina somministrati frazionatamente durante i due giorni di apiressia. Ma anche riguardo a questi, credo di potermi limitare alla semplice enunciazione del fatto.

❦

Dopo questa esposizione di dati, se mi riferisco al quesito che sta a capo di questo paragrafo: « *Quale azione eserciti la chinina sui parassiti malarici nel loro stadio endoglobulare e se sia possibile arrestare lo sviluppo, facendo su di essi agire la chinina, mentre percorrono le fasi di accrescimento entro i globuli* », trovo più che mai giustificate le conclusioni riassuntive che ho creduto di poter formulare nella nota, che su questo argomento ho pubblicato nel 1888. Stimo anzi opportuno qui riprodurre quelle conclusioni: « I parassiti malarici sentono in misura molto diversa l'azione della chinina a seconda dello stadio di sviluppo in cui si trovano; e precisamente essi sentono tale azione con rapidità e intensità decrescenti come segue:

1.° Sulle forme più giovani immediatamente derivanti dal processo di segmentazione o sporulazione; queste, infatti, non ricompariscono più quali forme giovani endoglobulari per la preparazione di un altro accesso. Sorprese nel loro stato nascente, esse sono nel modo più sicuro uccise dal farmaco antimalarico.

2.° Sulle forme di sviluppo più avanzato, anzi prossime alla maturazione (con quasi completa consumazione della sostanza globulare), ma nelle quali non è ancora incominciato il processo di suddivisione o di differenziamento del protoplasma, processo che ha per risultato finale la segmentazione.

3.° Sulle forme giovani, che già hanno invaso i globuli rossi, ma che essendo nell'inizio dello sviluppo, sono circondate e, per così dire, protette da un grosso strato di sostanza globulare ».

Giudico ora più che mai giustificate le qui riportate conclusioni, tanto più che esse nulla includono d'assoluto rispetto allo svolgimento dei fatti clinici, sotto il quale rapporto, come si è visto, sono necessarie certe restrizioni e dei commenti.

Sebbene la legge generale, che in prima linea emerge da tutta l'esposizione che precede e cioè « che il parassita della quartana *(amoeba febris quartanae)* sente l'azione della chinina in misura molto diversa a seconda degli stadi del suo ciclo evolutivo in corrispondenza dei quali il farmaco viene a contatto di esso », apparisca largamente documentata dai casi clinici riferiti, tuttavia credo meriti di essere particolarmente rilevato come per la constatazione della legge medesima siano più *specialmente opportuni i casi di ammalati nel cui sangue contemporaneamente esiste più di una generazione parassitaria.*

Precisamente sono qui da considerarsi i casi di *quartana doppia* (2 generazioni parassitarie che nel loro sviluppo si seguono con un giorno di intervallo, determinando tipi di febbre nei quali havvi accesso per due giorni di seguito, con un solo giorno di apiressia) e di *quartana triplicata* (accessi ogni giorno, però sempre da parassiti che compiono il loro ciclo in tre giorni).

Che le più giovani forme di parassiti malarici, nello stadio che chiamammo nascente, perchè direttamente originante dal processo di sporulazione, siano le più sensibili all'influenza della chinina, e che, viceversa, molto meno facilmente colpite dal farmaco siano le forme pure giovani, ma già incluse nei globuli (1° giorno di apiressia), essendo stato da me verificato fin dai miei primi studi sulla malaria, presto ho potuto pensare che il più sicuro mezzo di prova di tale fatto potesse appunto essere offerto dai casi suddetti di quartana doppia e tripla.

Le prove a quest'uopo fatte hanno corrisposto alla presupposizione: qualche volta con dosi ordinarie di chinina, più frequentemente con dosi deboli, somministrate 2, 3, 4 ore prima degli accessi (cioè in prossimità della sporulazione), ho potuto ottenere di sopprimere 1 o 2 delle generazioni parassitarie e così trasformare la quartana *triplice,* talora in quartana *doppia,* talora in quartana *semplice* e la *quartana doppia* in *semplice.*

Queste osservazioni mi sembrano di speciale interesse, non soltanto perchè includono la più sicura prova della diversa sensibilità per la chinina da parte del parassita, cosa non certo priva di interesse scientifico, ma anche perchè ne forniscono in pari tempo la spiegazione dei casi, frequenti nella pratica, nei quali, in seguito a cure incomplete o fatte senza metodo o con dosi insufficienti di farmaco, ha luogo appunto la

trasformazione dei tipi febbrili nel senso suddetto (da quotidiana o quartana doppia in semplice).

Voglio qui brevemente riassumere almeno uno di questi casi, notando però che queste esperienze, nel senso di sopprimere una sola generazione parassitaria lasciando intatte le generazioni successive, non sono di risultato costante ed uniforme. Se qualche volta riesce siffatta soppressione di una sola generazione, viceversa abbastanza di frequente accade che, insieme alla generazione che sta per sorgere, in corrispondenza del vicino accesso, si sopprima o si disordini anche la generazione seguente. Quanto ho precedentemente esposto, e sopratutto il rilievo fatto che i parassiti endoglobulari di sviluppo avanzato (2° giorno di apiressia) sono pure abbastanza sensibili all'azione della chinina, spiega queste differenze di risultati.

CASO XI. — *Febbre quotidiana legata a tre generazioni parassitarie, compienti il loro ciclo in 3 giorni e seguentisi con intervallo di un giorno (quartana triplicata); — in seguito a piccola dose di chinina, data 2 ore prima del più debole accesso, trasformazione in quartana duplicata; — successiva trasformazione in quartana semplice per altra piccola dose di chinina.*

*

Secondo la dichiarazione fatta in principio, dovrei ora dar conto delle osservazioni fatte sui parassiti della terzana.

In proposito stimo non del tutto superfluo ricordare che pel primo io ho potuto dimostrare come i due tipi classici di febbre malarica, la quartana e la terzana, siano da riferirsi a specie o varietà diverse di parassiti, e come io abbia con insistenza rilevate le differenze *biologiche* e *morfologiche* che fra le stesse due specie o varietà di parassiti esistono [1].

---

(1) C. GOLGI. Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici della febbre terzana. (*Archivio per le Scienze Mediche,* vol. XIII, n. 7, pag. 173). — Ueber den Entwikelungskreislauf der Malariaparasiten bei Febris tertiana. (*Fortschritte der Medicin,* n. 31, 1889. *Archives italiennes de Biologie,* t. XIV, 1890). — V. queste « Opera omnia », pag. 1063.

Ora, indipendentemente dell'analogia clinica e della quasi identità sotto il riguardo terapeutico che fra i detti due tipi di febbre esistono, se si tiene conto dell' indiscutibile analogia esistente tra i parassiti della quartana e quelli della terzana (basti il dire che in questa ed in quella trattasi di amebe endoglobulari), si avrebbe argomento per supporre, che il modo di agire della chinina sul parassita della terzana, debba essere identico a quello, sin qui studiato, pel parassita della quartana; ma, d'altra parte, ricordando le differenze biologiche e morfologiche con tanta insistenza da me rilevate, potrebbe apparire non infondata la supposizione che anche di fronte al detto farmaco, le due specie o varietà di parassiti possano comportarsi in modo diverso.

Per verità, i casi di febbre terzana sono entrati in una proporzione assai limitata nella cerchia delle mie osservazioni; conseguentemente, gli studi, che ho potuto fare intorno all'azione della chinina sui relativi parassiti (che hanno per carattere biologico principale quello di compiere il loro ciclo in due giorni e non in tre, come quelli della quartana), non ebbero uno sviluppo corrispondente a quello che ho potuto dare agli studi sui parassiti della quartana. Ad ogni modo, anche su questo punto ho potuto raccogliere un certo corredo di dati speciali e devo subito dichiarare che, mentre in massima essi parlano piuttosto in favore della prima fra le due supposizioni, di cui sopra è parola (corrispondenza d'azione delle due specie o varietà di parassiti), nello stesso tempo, però, gli stessi miei dati dimostrano che l'azione della chinina sui parassiti della terzana non è assolutamente identica a quella, che lo stesso farmaco esercita sui parassiti della quartana.

Riguardo alla terzana posseggo due soli gruppi di osservazioni; quali rappresentanti di tali gruppi mi limito a ricordare i tre casi seguenti:

Caso XII. — *Febbre terzana semplice; — somministrazione della chinina quattro ore prima dell'insorgenza della febbre; — sporulazione non arrestata, quindi non impedito l'accesso: — successivamente guarigione stabile.*

Caso XIII. — *Febbre terzana semplice; — somministrazione della chinina nel giorno di apiressia; — soppressione dell'accesso in preparazione, ma infezione non completamente estinta: recidiva.*

Caso XIV. — *Terzana semplice; — somministrazione della chinina nel giorno di apiressia; — soppressione del primo accesso e dell'infezione; — nessuna recidiva.*

Le poche deduzioni, permesse da questi e da pochi altri casi di terzana, che ho potuto studiare, parmi si possano ridurre alle seguenti:

1.° Che, come per i parassiti della quartana, così per quelli della terzana quando siano prossimi alla maturazione (essendo in essi avviati gli intimi mutamenti, che mettono capo alla sporulazione), la somministrazione della chinina, non vale ad arrestarne lo sviluppo, e ad impedirne la sporulazione; corrispondentemente, per detta somministrazione, l'accesso in preparazione non viene soppresso.

2.° Che, viceversa, i parassiti della terzana nello stadio del loro accrescimento endoglobulare, vengono influenzati dalla chinina molto più facilmente che i parassiti della quartana, nel corrispondente periodo dell'accrescimento endoglobulare.

Tenendo conto delle differenze morfologiche, da me registrate tra le due specie o varietà di parassiti, non si può a meno di supporre che la più facile attaccabilità dei parassiti della terzana, dipenda dalle speciali alterazioni che, fin dall' inizio dell' invasione (a differenza di quanto si osserva nella quartana), subiscono i globuli rossi alberganti le amebe della terzana (rigonfiamento, rarefazione, rapida distruzione dell'emoglobina, ecc.). In condizioni siffatte, è verosimile che la chinina possa assai più prontamente agire attraverso e sui globuli rossi, il che, lungi dal contraddire, sarebbe in armonia coi risultati delle note ricerche intorno all' influenza esercitata dalla chinina sui processi d'ossidazione. Infatti, sia che « la chinina tolga al protoplasma l'attitudine ad assorbire ed elaborare l'ossigeno » (Binz), la quale azione potrebbesi supporre direttamente esercitata sul protoplasma del parassita, sia che « per mezzo della chinina, l'ossigeno dell'emoglobina si combini più saldamente con essa e per questo motivo non possa prestarsi bene, come per lo innanzi, ai processi d'ossidazione », ciò che implicherebbe un'influenza più indiretta sul parassita (Binz, Rossbach) [1]; sia che la chinina agisca in altro qualsiasi modo sulle amebe endoglobulari della malaria, è certo che il rapido consumo dell'emoglobina del glo-

[1] L'azione della chinina venne da Rossbach così interpretata: « La chinina, non modificando la proprietà dell'emoglobina, come trasportatrice d'ossigeno, combina soltanto il gaz più solidamente alla materia colorante e non lo fa passare tanto facilmente in altre sostanze ».

bulo ospitante, fatto dall'ameba della terzana (consumo che si fa evidente fin dalle prime fasi dello sviluppo endoglobulare, a differenza di quanto si osserva per l'ameba della quartana), e il rigonfiamento e la rarefazione della sostanza globulare, devono rappresentare altrettanti coefficienti per la spiegazione della più rapida, più sicura e più radicale azione, esercitata dalla chinina sui parassiti della terzana, in confronto di quella esercitata sui parassiti della quartana, quando la somministrazione, così per questo come per quel tipo di febbre, venga fatta in corrispondenza delle prime fasi dello sviluppo endoglobulare del parassita.

Del resto, nel riguardo clinico, deve essere fissato che il più sicuro mezzo per estinguere l' infezione ed impedire le recidive, è quello di somministrare ripetute dosi di chinina, e ciò perchè il farmaco, persistentemente mantenuto in circolazione, non soltanto finisce coll' influenzare anche le forme endoglobulari nella loro fase di accrescimento, ma ben anco riesce a sorprendere le giovani forme direttamente provenienti dalla segmentazione di quei parassiti che, eventualmente sfuggiti all' influenza della prima o delle prime dosi di chinino, fossero arrivati alla maturazione.

❦

Quanto al terzo gruppo di febbri intermittenti « legate alla presenza nel sangue di quelle forme di significazione non bene determinata, che sono comprese sotto la denominazione di *semilune* » come già dissi in principio, esse entrano in una proporzione assai limitata nella cerchia delle mie osservazioni; epperò in questa mia relazione degli studi sull' azione della chinina, ben poco posso aggiungere a quanto su di esse ho già riassuntivamente esposto nei precedenti miei lavori.

Ciò, che particolarmente richiama l'attenzione nelle infezioni malariche caratterizzate dalla presenza nel sangue delle dette forme semilunari, è il fatto, ormai verificato da quanti ebbero occasione di studiare l'argomento della straordinaria resistenza delle semilune all'azione della chinina. « Quasi direbbesi, — così ho espresso le mie impressioni in precedente lavoro [1] —

---

[1] C. GOLGI. — Sulle febbri intermittenti a lunghi intervalli, ecc. *Archivio per le scienze mediche,* vol. XIV, pag. 315. — Ueber intermittirende Fieberformen der

che, a somiglianza delle forme durevoli degli schizomiceti, tali forme siano pressochè insensibili all' influenza di comuni agenti antimalarici ». In alcuni casi dopo 10 o 12 grammi di chinina somministrati nel corso di 8 a 10 giorni, l'infezione, sebbene mancassero gli accessi febbrili, non era ancora estinta. Questi risultati trovano un riscontro con quelli di Baccelli, il quale in seguito alle iniezioni intravenose di 1 gr. di chinina, dopo più giorni trovava ancora visibili nel sangue le forme pigmentate e falciformi di Laveran.

Dall' insieme delle mie osservazioni, a me sembra di potere, ad ogni modo, concludere che, colla lunga e non interrotta somministrazione della chinina, non è impossibile impedire gli accessi ed estinguere l' infezione. È però vero, in alcuni casi da me studiati, che dopo 1, 2 mesi di cura colla somministrazione fatta o con brevi interruzioni od anche giornalmente senza interruzione di sorta, l'infezione sebbene ridotta ai minimi termini, e non fossero insorti accessi, non poteva dirsi estinta.

Uno fra i punti, che a me parvero meritevoli d'essere particolarmente rilevati, è, che nei casi, nei quali l' inferzione è rappresentata dalle sole semilune, notasi la periodica comparsa, in corrispondenza degli accessi febbrili, delle note piccole amebe endoglobulari, dotate di movimento ameboide od immobili, sprovviste, o con pochi granuli di pigmento, le quali, anzichè procedere ad un ulteriore sviluppo, o dopo un accenno di sviluppo progressivo, anche senza somministrazione di chinina, più rapidamente però sotto l' influenza di questo farmaco, in breve scompariscono.

Ad onta delle contestazioni, tenendo conto sopratutto del progressivo sviluppo, che anche le forme semilunari presentano (passaggio dalla forma rotonda alla ovale, quindi alla bastonciniforme senza o con accenno di curva, da ultimo alla vera forma di semiluna) e della periodica invasione nel sangue, quando in esso non esistono altre forme parassitarie che le semilune, delle accennate piccole amebe endoglobulari, io persisto a credere, che anche da parte delle semilune abbia luogo un processo di sporulazione. Ciò posto, da parte mia è idea appieno giustificata quella che, nei casi in questione, il continuato uso della chinina possa, anche qui,

---

Malaria mit langen Intervallen. — Hauptunterscheidungsmerkmale für die Gruppirung der Fieberformen der Malaria. — *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*. Band. VII. Archives italiennes de Biologie t. XIV, 1890. — V. queste « Opera omnia » pag. 1085.

valere ad uccidere le giovani forme che, con processo le cui leggi non sono ancora precisate, di tratto in tratto, a brevi od a lunghi intervalli, vanno invadendo il sangue. È vero che in generale le giovani amebe endoglobulari di siffatte invasioni periodiche non si sviluppano ulteriormente, anzi tendono ad estinguersi; ma non è esclusa la contraria possibilità; anzi le osservazioni fatte sulla malaria di Roma, hanno fornito dei dati positivi in questo senso. Pertanto, pur ritenuto che la chinina sia impotente sulle semilune, non è punto escluso che, anche in questi casi, possano attendersi utili servigi da detto farmaco. Gli evidenti vantaggi, che ho ottenuto in pochi casi coll'uso continuato della chinina, sono una riprova di quanto è qui detto: devo però deplorare che, da questo lato le osservazioni mie siano tanto frammentarie.

Finalmente non posso a meno di aggiungere che dalla tanto vantata cura arsenicale, *rispetto all'infezione malarica attiva,* cioè sulle diverse categorie di parassiti, io non ottenni che risultati *negativi*. Non escludo con ciò, che l'arsenico possa recare vantaggi indiretti per la sua azione ricostituente.

*

Dopo avere, nelle precedenti descrizioni, più volte fatto cenno delle alterazioni materiali causate dalla chinina sui parassiti malarici, si presenta quale necessità il dire da che siffatte alterazioni siano rappresentate.

Ciò che in proposito di concreto può dirsi, si riassume in poche parole: v'ha qualche cosa di speciale rispetto ai diversi stadî di parassiti, ma le alterazioni più appariscenti concernono la forma di stadio più avanzato. Nello stadio dell' accrescimento endoglobulare può essere notato: una granulosità meno fina del pigmento, uno speciale riflesso grigio metallico di esso, certa opacità del protoplasma spettante al parassita, infine una tendenza al raggrinzamento del globulo contenente e del parassita contenuto.... ma, come si vede, trattasi di minuti dettagli o sfumature, che potrebbersi credere di valore subjettivo, le quali, certamente, per essere rilevate richiedono pratica in questo genere d'osservazioni. Si potrebbe mettere in conto anche la diminuzione o cessazione del movimento ameboide; ma di questo fatto speciale si può tenere qualche conto

soltanto pei parassiti della terzana, nei quali, come io ho rilevato, a differenza di quanto s'osserva ne' parassiti della quartana, i movimenti ameboidi sogliono essere vivaci. Per l'influenza della chinina il parassita della terzana presentasi sotto forma di un corpicciuolo tondeggiante a contorni netti, immobile, e con pigmento che, per lo speciale riflesso e per la tendenza a formare de' piccoli cumuli, distinguesi da quello di parassiti nelle ordinarie loro condizioni. Anche pei parassiti della quartana si può segnalare lo stesso fatto; però, se si considera che in essi, nelle loro condizioni normali, il movimento è tanto lieve che, senza speciali spedienti (riscaldamento di preparati), solo con una prolungata osservazione, è possibile verificare qualche mutamento nei contorni del corpo parassitario endoglobulare, massime quando è alquanto inoltrato il suo sviluppo, si vede che, pel parassita della quartana, fra le alterazioni prodotte dalla chinina, questa cessazione del movimento ameboide non può avere che un valore assai limitato.

È da riferirsi alle alterazioni delle fasi avanzate nello sviluppo dei parassiti la comparsa nel sangue di quegli speciali corpi, che nelle precedenti mie descrizioni sono più volte menzionati col nome di forme degenerative o cadaveriche. Si presentano queste quali corpi globosi, in generale un po' più grandi dei globuli rossi, trasparentissimi e contenenti abbondanti gralulazioni di melanina, le quali veggonsi in preda a movimenti oscillatorî incessanti e vivacissimi. È, anzi, da questo così vivace movimento che i detti corpi assumono l'impronta più caratteristica: sembra che i medesimi debbansi riferire a forme parassitarie rigonfiate e con rarefazione del protoplasma; talvolta presentano un vacuolo ed anche più di uno. Talora il pigmento vedesi danzante in uno strato periferico del corpo parassitario, esistendo nel mezzo di esso un globetto jalino (sporulazione abortita?) È quasi superfluo il dire che queste forme non si presentano soltanto nei casi che guariscono per chinina, ma anche nei casi nei quali l'infezione tende ad estinguersi spontaneamente.

Finalmente alle alterazioni da chinina si possono riferire anche certe irregolarità nelle forme di maturazione e sporulazione. In luogo delle regolari forme che, sopratutto nella quartana, difficilmente deviano dal tipo classico, cui corrispondono le figure corredanti i miei lavori e parecchi miei fotogrammi, in seguito all'azione della chinina (e s'intende che in questi casi deve ancora trattarsi di un'azione lieve) se ne incon-

trano certune, che per la loro forma potrebbersi dire abortive; esse si differenziano per essere a contorni meno regolari, più piccole, con certa apparenza di raggrinzamento e in cui il pigmento tende a riunirsi in due o tre cumoletti, mentre di solito forma un ammasso unico. Le stesse regolarità si traducono anche nel processo di sporulazione, risultandone certe forme rare nelle quali, in luogo di 10, 12 e più globetti aventi la regolare disposizione che di solito si osserva, se ne formano 4, 6, 8, poco regolarmente disposti attorno ad un corpicciuolo pigmentato.

Ho precedentemente già ricordato come per discutere dell'azione antiparassitaria della chinina, siansi prevalentemente messi in scena i flagellati, che si vollero considerare come tipo de' rappresentanti dei parassiti malarici, e come siasi preteso trarre argomento da quanto asserivasi di aver veduto allorchè si fa agire una goccia di soluzione di chinina su una goccia di sangue malarico.

Ora, mentre rilevo che, per quanto è fin qui dimostrato, i flagellati entrano nel ciclo evolutivo solo di certe forme di parassiti malarici (quelli della terzana e le così dette semilune) e che riguardo a questi, è dimostrato che si presentano solo in corrispondenza di ben determinate fasi del loro ciclo (segmentazione), non posso a meno di ripetere che lo stesso modo, con cui quelle osservazioni sono esposte, le rende incomprensibili o prive di valore dimostrativo. Un valore queste osservazioni potrebbero averlo solo nel caso che si riferissero ad un'azione della chinina, fatta pervenire nel sangue circolante con uno dei noti metodi di propinazione; ma ciò non è stato fatto. Per mio conto posso soltanto dire che in un caso, nel quale, essendo l'infezione rappresentata dalle forme così dette a semiluna (al cui ciclo più di frequente appartengono i flagellati), in corrispondenza degli accessi sempre notavasi la comparsa dei flagellati medesimi la continuata somministrazione della chinina non esercitò un'evidente influenza nè sulla loro comparsa, nè sul loro modo di presentarsi, nè sui loro movimenti [1].

---

[1] I flagellati che in corrispondenza di determinata fase (segmentazione) dei parassiti endoglobulari, tanto di frequente trovansi negli uccelli, nelle mie esperienze dimostraronsi insensibili all'azione della chinina somministrata, per injezione ipodermica, anche in dose relativamente enorme. — Da questa osservazione, però, io non posso

*

Nel principio di questa relazione, prima di passare alla particolareggiata esposizione dei dati, che, nel corso di 3 o 4 anni, io andai raccogliendo intorno al modo d'agire della chinina sui parassiti malarici e sui corrispondenti accessi febbrili, io non ho potuto a meno di osservare, che, di fronte ai precetti generalmente noti e frutto della più consumata esperienza clinica, da quei dati non era facile aspettarsi delle conoscenze nuove e di immediata utilità pratica sul modo di somministrare la chinina per combattere gli accessi febbrili da malaria, essere, però, giustificata aspettazione quella che i dati medesimi valessero almeno a fornire la spiegazione scientifica ed a dare carattere di razionalità a qualcuno di quei precetti che pur essendo di riconosciuta utilità, non ebbero finora che un fondamento empirico.

Quanto venni esponendo fin qui, parmi corrisponda a quella modesta previsione. Infatti, volendo a questo punto brevemente riassumere, tradotti in proposizioni le quali abbiano anche un valore clinico, i risultati di queste mie indagini, nelle quali, più che il caso clinico, io ebbi di mira lo studio del diverso modo con cui la chinina agisce sui parassiti malarici nei vari stadî del loro sviluppo, tale riassunto potrebbesi fare come segue:

1.° La somministrazione della chinina, sia per bocca che per via ipodermica o per iniezione intravenosa (Baccelli), fatta in condizione di tempo, per cui il farmaco arrivi a contatto di parassiti malarici, quando in essi siano avviate le interne modificazioni che devono metter capo alla segmentazione (sporulazione), come non arresta lo sviluppo dei detti parassiti, così non vale ad impedire il prossimo accesso febbrile.

Qualora si volesse tradurre questa legge in norme precisanti il nu-

---

dedurre alcuna conclusione intorno all'azione della chinina sui flagellati malarici dell'uomo, essendo io ben lontano dall'ammettere che i detti parassiti degli uccelli corrispondano, come pretendesi, ai parassiti malarici dell'uomo, e tanto meno che quelli rappresentino l'infezione malarica degli uccelli.

mero delle ore che la somministrazione della chinina dovrebbe precedere l'accesso, sarebbe da osservare che le interne modificazioni di cui sopra, si svolgono, nelle loro fasi iniziali prima che le modificazioni medesime si rendano palesi dai caratteri esterni del parassita e che, perciò, non è possibile fissare con precisione assoluta a qual numero di ore prima della sporulazione dette iniziali modificazioni siano, in certo grado, già in atto. Conseguentemente non è possibile indicare con precisione assoluta a qual numero di ore, in precedenza della sporulazione e del relativo accesso, la chinina rimanga in tal modo impotente. A 3, 4, 5 ed anche 6 ore prima dell' accesso (1), la chinina non agisce sulla colonia parassitaria prossima alla maturazione. A 6 ed anche 8 e perfino 10 ore, in generale, accade altrettanto, ma i risultati sono meno precisi; il che è in parte da riferire a ciò che, frequentemente, le colonie parassitarie non sono sulla stessa linea di sviluppo, ma presentano qualche differenza d'età (differenza che però difficilmente va oltre le 2 o 3 ore); in parte lo stesso fatto è in rapporto col più o meno rapido assorbimento del farmaco.

2.° La chinina, somministrata in condizioni di tempo per cui essa arrivi a contatto dei parassiti, allorchè essi trovansi nelle fasi di cui sopra, nè ha azione sui parassiti, nè vale ad impedire il primo accesso febbrile; viceversa in condizioni siffatte, essa spiega la massima sua azione sulla giovane generazione parassitaria, derivante dalla sporulazione, la quale se la dose del farmaco che trovasi in circolo è sufficiente, vien per tal modo distrutta. *In ciò sta il fondamento del classico precetto di somministrare la chinina 3, 4, 5 ore prima dell'accesso.* Non conviene aumentare questa larghezza di tempo, affine di evitare la possibilità che la chinina, in parte eliminata dall' organismo, non si trovi più in circolazione nella

---

(1) Dicendo inizio dell'accesso, intendo non il brivido, ma l'elevazione della temperatura. — Il brivido ben di frequente insorge quando la temperatura è già oltre i 39° e 39°,5. — Verosimilmente il brivido non esprime che il rapido elevarsi della temperatura ed il conseguente rapido squilibrio fra la temperatura dell'organismo e quella dell'ambiente. Infatti si osserva che il brivido più spesso manca quando le generazioni parassitarie non hanno uno sviluppo uniforme su una linea, ma si ha invece uno sviluppo successivo, a distanza di qualche ora, fra i gruppi della stessa colonia. In questi casi l'elevarsi della temperatura è lento e graduale, e corrispondentemente spesso manca il brivido.

quantità sufficiente per spiegare la piena sua azione sull' intera colonia parassitaria nascente. Il precetto adunque è ottimo, ma in quanto dà il mezzo più sicuro per colpire, anche con una dose ordinaria di chinina, la nuova generazione parassitaria, e quindi, per impedire gli accessi successivi, anzi estinguere l'infezione.

3.° Per ragioni, che di leggieri si comprendono, e sopratutto perchè si dà tempo alla nuova generazione parassitaria, od a parte di essa, di prendere stanza entro i globuli rossi, non può dirsi altrettanto razionale il precetto di somministrare la chinina sul finire degli accessi. Per la circostanza ora detta a questo precetto si applica in parte quanto appresso.

4.° La somministrazione della chinina, fatta in modo che essa arrivi nel sangue quando i parassiti già si trovano nello stadio di piccole amebe endoglobulari (nella quartana 1° giorno di apiressia), sebbene spesso valga a disordinare od a rendere disuguale lo sviluppo dei parassiti, e qualche volta riesca ben anco ad impedire o attenuare il prossimo accesso, è il mezzo meno sicuro per ottenere l'estinzione dell'infezione. Codesta inefficacia fa pensare che, al momento della segmentazione, la chinina somministrata sia stata in gran parte eliminata dall'organismo, sicchè in circolazione non ne rimanga quantità sufficiente per poter agire efficacemente sulla nuova generazione parassitaria. L'effetto di disordine nello sviluppo dei parassiti endoglobulari è in qualche rapporto colle dosi del rimedio, verificandosi che tale effetto è più sicuro e più accentuato colle dosi molto forti; però anche dosi siffatte non modificano radicalmente il risultato primo della somministrazione della chinina. Insistentemente fatta in dosi ragguardevoli durante tutto il periodo di apiressia, fino ad accesso imminente, tale somministrazione vale abbastanza di frequente, non soltanto ad impedire il primo accesso, ma ben anco ad estinguere l' infezione.

5.° La fase di sviluppo, dopo quella rappresentata dallo stato nascente, nella quale i parassiti endoglobulari sono più facilmente influenzati dalla chinina, per cui con maggiore probabilità si può raggiungere l'intento di impedire un accesso in preparazione, è quella, nella quale lo sviluppo endoglobulare è così progredito, che della sostanza del globulo non rimane che un piccolo orlo (nella quartana verso la fine del secondo giorno di apiressia); però con siffatto procedimento è meno sicura (s'intende data una sola somministrazione di chinina in dose terapeutica or-

dinaria) l'estinzione dell'infezione e corrispondentemente è minore la difesa rispetto alle recidive.

6.° Come è detto al n. 1, il miglior mezzo per agire sulle nuove generazioni parassitarie, è quello di somministrare la chinina poche ore prime dell'accesso; e si è visto che in tal modo, se non si impedisce il vicino accesso, però con grande frequenza (s'intende nelle classiche forme di terzana e quartana), anche con una sola dose terapeutica ordinaria, si riesce ad estinguere l'infezione.

Dall'insieme delle osservazioni risulta ad ogni modo che il precetto più razionale per ottenere con sicurezza l'estinzione dell'infezione è quello di non accontentarsi di una sola somministrazione del rimedio, ma di insistere per alcuni giorni di seguito. La razionalità di questo precetto apparisce manifesta quando si tenga conto del fatto, tante volte rilevato, che lo stadio, nel quale i parassiti malarici sono più sicuramente colpiti dal farmaco anti-malarico è quello del così detto stato nascente; ora, per ottenere che nessuna colonia nuova, sia pure rappresentata da pochi parassiti, sfugga all'azione del rimedio evidentemente è necessario fare in modo che, per alcuni giorni di seguito, circoli nel sangue una sufficiente quantità del rimedio medesimo.

7.° Quanto alle febbri di vario tipo, legate alla presenza nel sangue delle così dette semilune e le loro derivazioni (piccole amebe endoglobulari punto e scarsamente pigmentati, flagellati, forme globose, ecc.), per ora io non posso che rinnovare il precetto di continuare per settimane la quotidiana, non interrotta, somministrazione di mediocri dosi di chinina.

In conclusione, fra i vari precetti che, per l'uso della chinina sono diffusi fra i clinici, si può adunque ritenere che quello di fare la somministrazione poche ore prima dell'accesso, apparisce in linea assoluta il più razionale, essendo quello che include la maggiore probabilità di ottenere, con una sola dose, l'estinzione dell'infezione; è però sempre indicata la ripetizione della prescrizione. Sarebbe invece assolutamente irrazionale la somministrazione di una sola dose di chinina fatta secondo altro precetto, o ad eccesso finito od anche più innanzi del periodo di apiressia, perchè, mentre tal modo di usare il rimedio potrebbe avere per effetto (pel disordinamento, o per parziale distruzione della generazione parassitaria)

un'apparenza di guarigione, esporrebbe con grandissima probabilità alla recidiva. Questa maniera di somministrazione potrebbe ad ogni modo acquistare carattere di razionalità, a condizione di ripetere la prescrizione, così da assicurare la presenza della chinina nel sangue fino al nuovo accesso ed anche più oltre. Il ripetere la prescrizione per 2 o 3 volte è in ogni caso assolutamente richiesto per la garanzia dell' estinzione dell' infezione.

Tutto questo è in armonia colle conoscenze, che si posseggono sul contegno della chinina entro l'organismo: che se, riguardo a taluni punti, a tutta prima par di ravvisare un disaccordo, un più attento esame dei dati, fa comprendere che questo è solo apparente. Per esempio, come la chinina riesca a spiegare la più efficace sua azione nelle febbri malariche, se amministrata 3, 4, 5 ore prima dell' accesso, indipendentemente dal fatto che all' effettuarsi della sporulazione (inizio dell' accesso) i parassiti si trovano liberi nel plasma, nudi, risulta anche dalla conoscenza che la chinina, somministrata per bocca colla regola ora detta, deve appunto in massima quantità trovarsi nel sangue presso a poco in coincidenza col periodo della sporulazione. Il Kerner ha infatti dimostrato « che la massima quantità relativa di chinina ingerita circola nel sangue entro le prime sei ore dall'ingestione » (1).

L'inefficacia parziale o completa in molti casi da noi verificata, quando la somministrazione era fatta a distanza dal periodo della segmentazione e più specialmente quando i parassiti trovavansi nello stadio di giovani amebe endoglobulari, è pure in armonia con quanto si sa sulla rapida eliminazione della chinina dell'organismo; la quale eliminazione può dirsi incominci quasi subito dopo l'introduzione. E merita d'essere notato che la diversa via d'introduzione (per bocca, per via ipodermica, per iniezione nelle vene, per enteroclismi), sotto questo rapporto, non ha grande influenza: Schwengers e Binz e Kerner ritrovarono la chinina nelle urine 15 minuti dopo l'introduzione per bocca; secondo Than e Kerner, dopo 36-48 ore tutta la chinina presa (cloridrato) è di nuovo eliminata. Baccelli ha pure verificato come 10 minuti dopo l' iniezione endovenosa ot-

(1) KERNER. — *Arch. f. d. ges. Physiologie* 1870, vol. 3, pag. 100.

tenevasi una reazione evidente dell' alcaloide nelle urine e 22 ore dopo esisteva ancora abbondante la quantità di chinina nelle urine. Alla sua volta Baccelli particolarmente rileva « come l' eliminazione della chinina *iniettata per le vene*, per rapidità e durata non differisce dall'eliminazione della chinina introdotta per altre vie e specialmente per la via ipodermica »; infatti, mentre, come s' è detto, egli ottenne « una reazione evidente dell'alcaloide nelle urine, dieci minuti dopo le iniezioni intravenose » nella somministrazione per via ipodermica trovò « la reazione notevole pure dopo dieci minuti, e persistente 24 ore dopo, e più, fino a 48 ore: e per bocca, da 20 minuti a 32 ore » (1).

Coi quali risultati anche si accordano quelli di Lepidi-Chioti (2) il quale vide riapparire la chinina nelle urine « dopo 13-15 minuti, quando venne data per iniezione ipodermica: dopo 15-17 minuti, se somministrata per bocca (essendo buone le vie di assorbimento); dopo 20-25 minuti, quando per enteroclisma ritenuto dal paziente ».

Una così rapida eliminazione, mentre spiega gli insuccessi od i successi parziali, dà ragione altresì del precetto, sul quale ho creduto di dover insistere, di far sempre succedere parecchie somministrazioni del farmaco antimalarico a dosi relativamente generose e ad intervalli non lunghi.

Questi stessi dati, cui si riferiscono le considerazioni qui fatte e particolarmente gli insuccessi parziali od assoluti che si hanno allorquando colla somministrazione della chinina si risale verso i primordi dello stadio endoglobulare, potrebbero invece esser trovati in disaccordo con quanto risulta dalle esperienze dello stesso Kerner, di Binz e di Baccelli sulla persistenza della chinina nell'organismo; ma come dissi, il disaccordo è soltanto apparente. A 32 (Baccelli), a 37-48 ore (Kerner-Binz) e perfino a 70 ore (Kerner, per solfato di chinina), può bensì trovarsi ancora della chinina nell'organismo; ma poichè l'eliminazione già incomincia dopo 10-15 minuti, è naturale che al momento, nel quale la chinina è necessaria per agire sulle nuove generazioni parassitarie, la sua proporzione sia già

(1) BACCELLI, l. c. pag. 10.

(2) LEPIDI-CHIOTI. *Sull' assorbimento ed eliminazione della chinina. — Ricerche sperimentali.* — Morgagni 1880.

troppo al di sotto di quella voluta per poter agire efficacemente sull'interna colonia parassitaria nascente. Importa affermare che, per ottenere un'azione efficace sui parassiti, non basta la presenza di chinina nella circolazione, ma occorre una determinata proporzione del farmaco. Su ciò parlano, nel modo più esplicito, le esperienze di Baccelli, il quale ebbe insuccessi perfino con 60-70 centig. di cloridrato di chinina direttamente iniettati nelle vene, tanto che dovette convincersi della necessità di attenersi, anche per le iniezioni intravenose, alla dose di un grammo. In proposito, rilevando la necessità della proporzione egli dice: « Questa dose, che da noi sarebbe stata riconosciuta non inferiore ad un grammo, verrebbe a corrispondere, in rapporto con la massa del sangue, precisamente di 1 per 5000.

S'intende che queste osservazioni di Baccelli si riferiscono alle forme più gravi di infezione malarica, anzi particolarmente alle perniciose.

*

Altro punto che, nel trattare questo materiale di studio, si impone alla nostra considerazione è quello del meccanismo o della ragione ultima dell'azione della chinina sulle febbri malariche. Veramente tale argomento non ha più il carattere di grande attualità, che aveva non sono molti anni; ma è pur vero che le relative controversie sono tutt'altro che esaurite. Vediamo, anzi, come da clinici e farmacologi, una nuova discussione sull'argomento sia considerata tuttora opportuna. E se ora il campo appare diviso fra quelli che vogliono riferire l'efficacia della chinina contro gli accessi febbrili di malaria all'azione di tale farmaco sul sistema nervoso, e quelli che, senza altro, spiegano tale efficacia colla potente virtù antiparassitaria, fino ad un'epoca abbastanza vicina può dirsi che, invece, la prima di tali teorie, in vario modo formulata, era assolutamente predominante.

La forma sotto la quale la *teoria nervosa* venne più diffusamente discussa ed accettata è quella che, in una pubblicazione del 1865, troviamo da Briquet delineata colle seguenti parole: « l'influenza della chinina non può esercitarsi che sul sistema nervoso; quindi non rimane più che a ri-

cercare in qual modo si produce tale influenza [1] », e che lo stesso autore più tardi completava come segue: « Il est, ce me semble, assez facile, de deduire l'action antipériodique de la quinine. En effet il va se produire, par l'intermédiaire de l'ensemble nerveux, un acte assez complexe auquel ses divisions principales prendront part. La quinine arrive, par ses propriétés legérèment exitantes du debut elle met le trouble dans l'action synergique qui prépare l'accès, par sa propriété stupéfiante, hyposthénisante, de la fibre nerveuse, elle met celle ci hors d'état de compléter les mouvements de réaction; les nerfs périphériques cessent alors d'agir, le frisson et le malaise général ne se produisent pas [2] ».

Come è noto, la dottrina *nervosa* venne, dopo Briquet, con ulteriori dettagli sviluppata, tanto che ha potuto essere più concisamente e più nettamente formulata così: « la febbre intermittente, i suoi accessi tipici e le sue conseguenze dipendono da una nevrosi del simpatico. La chinina la guarisce tonicizzando il simpatico contro l'azione del veleno o deprimendone la morbosa eccitabilità riflessa ».

Contro siffatta teoria ed in favore di quella antiparassitaria, sostenne una vera campagna il Binz con una serie di pubblicazioni sue e di suoi allievi; ma, nè l'osservazione che la guarigione della malaria accade in un tempo nel quale il sistema nervoso non è alterato o senza che esso si mostri minimamente modificato dalla chinina; nè l'objezione che manca la dimostrazione che la chinina, in dosi non venefiche, operi in qualche modo sul simpatico (Binz), nè la dimostrata possibilità che la chinina vale a prevenire le manifestazioni della malaria, poterono acquistare valore decisivo nella controversia. Questi ed altri argomenti diedero bensì forza a coloro, che inclinavano ad attribuire alla chinina una virtù antiparassitaria, ma non tolsero che l'opposta dottrina continuasse ad avere de' convinti sostenitori. Ciò facilmente si spiega quando si consideri che, dopo tutto, anche la dottrina della natura parassitaria dell'infezione malarica fino a pochi anni fa in realtà non era che un'ipotesi. Ed è da considerare che la continuata successione di dati contradditorî sui creduti rappresentanti

---

[1] P. BRIQUET. Traité thérapeutique du quinquinina, 2ª ediz., Paris, 1865.

[2] P. BRIQUET. Réflexions sur le mode d'action des sels de quinine. — *Bulletin général de thèrapeutique*, 1872, LXXXIII, 341.

parassitari della malaria, non potevano non creare diffidenze intorno a quella dottrina, diffidenze rinforzate dal non essere mancate le osservazioni cliniche, dirette a fornire la prova che i parassiti, la cui esistenza nel sangue dei malarici veniva erroneamente ammessa, erano scomparsi sotto l'influenza della chinina (1).

Ma ormai siffatte diffidenze non hanno più ragione d'esistere, giacchè difficilmente potrebbe trovarsi argomento di patologia nel quale le conoscenze siano altrettanto precise, come quelle che si posseggono riguardo all'infezione malarica, nella quale i fatti veramente si svolgono con leggi determinabili quasi con esattezza matematica e in cui, come risulta anche da questa esposizione, perfino l'azione dello specifico farmaco può essere misurata e limitata, con una sicurezza che ha pochi riscontri.

Una così grande precisione di dati non poteva non fornire argomenti decisivi anche rispetto alla controversia sul meccanismo d'azione della chinina.

La scomparsa dei parassiti che, in seguito all'uso della chinina, può essere verificata nei malarici, certo è un fatto di qualche importanza in favore della dottrina che attribuisce l'azione della chinina alla sua potenza antiparassitaria, ed è questo anzi uno degli argomenti di cui si vale anche Laveran a prova della natura parassitaria *dei corpi pigmentati* da lui scoperti; ma tale argomento prestasi a facili objezioni, a quella, per esempio, che il fatto non ha luogo in tutte le forme di malaria e che la sua verifica spesso richiede speciali condizioni. Viceversa, uno fra i dati, sui quali ho maggiormente insistito nelle osservazioni che han fornito l'argomento di questo studio, a mio avviso include un argomento ineccepibile contro la dottrina *nervosa* sull'azione della chinina ed in favore della dottrina *parassitaria*.

La chinina (solfato o cloridrato), se somministrata in tempo opportuno, per cui arrivi in circolazione quando il parassita trovasi in condi-

(1) Di uno fra gli episodi concernenti la storia di microrganismi, che si supposero rappresentanti dall'infezione malarica, io dovetti occuparmi nel lavoro seguente:

C. Golgi. Intorno al preteso « bacillus malariae » di Klebs, Tommasi-Crudeli e Schiavuzzi. — *Archivio per le scienze mediche*, vol. XIII, 1889. — Ueber den angeblichen Bacillus malariae von Klebs, Tommasi-Crudeli und Schiavuzzi. — *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*, Band IV. — V. queste « Opera omnia », pag. 1033.

zioni tali per cui esso può difendersi dall'azione del farmaco medesimo, come appunto accade in quello stato che potrebbe dirsi di incapsulamento che precede la sporulazione, allora, per quanto alta ne sia la dose, qualunque sia la via di introduzione, essa, mentre pur troverebbesi nelle migliori condizioni per spiegare la sua influenza sul sistema nervoso, rimane invece in modo assoluto impotente di fronte al processo febbrile: poichè la sporulazione non è impedita, l'accesso insorge come se nessun farmaco fosse entrato nell'organismo, essendo esclusivamente al fatto della contemporanea sporulazione di molti parassiti che è legato il processo febbrile. In condizioni siffatte, però, la chinina spiega la massima sua azione sulla nuova generazione parassitaria, la quale, invadendo il sangue, porterebbe con sè ulteriori accessi.

Ed è solo a condizione di tale soppressione che, nella quartana tre giorni prima del nuovo accesso, e nella terzana due giorni prima, vengono impediti gli accessi febbrili, i quali corrispondentemente avrebbero luogo 2-3 giorni più tardi. Una più decisiva prova essere solo per la sua azione antiparassitaria e non per l'ipotetica azione sul sistema nervoso, che la chinina spegne le febbri intermittenti malariche, difficilmente potrebbe essere ottenuta.

Tutto questo, ad ogni modo, non rappresenta che una tappa nel progresso delle nostre conoscenze sulla causa del processo febbrile negli accessi malarici e sul modo d'agire del farmaco antimalarico. Infatti coll'escludere, da una parte, che il meccanismo dell'azione della chinina debba ricercarsi in un'influenza, che tale farmaco esercita sul sistema nervoso e coll'asserire dall'altra, che il processo febbrile è legato ad un fatto, che insorge in coincidenza di ben determinata fase della vita dei parassiti malarici (riproduzione per sporulazione), noi non abbiamo ancora detto di quale natura sia il legame che intercede tra la fase parassitaria in discorso e l'improvvisa insorgenza dei fatti che caratterizzano il processo febbrile. Un'ipotesi qui s'impone, ed è che a questo punto si svolgano dei fatti chimici, verosimilmente provocati da un materiale che si rende libero dai parassiti, in coincidenza e per effetto della segmentazione, e che da tali fatti dipenda e il rapido salire della temperatura e le alterazioni nel ricambio, e tutto quanto, in dipendenza dell'aumento della temperatura, concorre a caratterizzare il processo febbrile.

Non mi permetterei di mettere qui in campo questa ipotesi, per quanto essa acquisti verosimiglianza da una serie di collaterali conoscenze, che ormai sono patrimonio della patologia (ad esempio quelle dei veleni chimici, aventi proprietà pirogene, ora conosciuti quali prodotti del ricambio di altre classi e specie di microrganismi), se anche riguardo al microrganismo parassitario della malaria, a quest'ora io non mi trovassi in possesso di taluni dati di fatto. Su questo punto mi limito a ricordare un' osservazione incidentale registrata in uno dei precedenti miei lavori sulla malaria [1]. In quel lavoro, dopo aver detto che se nell'andamento dell'infezione la quantità dei parassiti malarici è discesa ad un *minimum* il cui livello non è con precisione determinabile (probabilmente variando esso nei diversi individui), allora essi diventano impotenti a produrre nel sangue il *grado di alterazione valevole a provocare l'accesso febbrile,* ed a documentare l'asserzione qui inclusa in speciale nota, io metteva in rilievo « l'*alterazione del colore dei sangue (passaggio dal color rosso vivo al color rosso cupo) che in diverso grado si verifica nel periodo in cui sta svolgendosi il processo di segmentazione o periodo di graduale salita della febbre, alterazione che può facilmente essere veduta nella goccia di sangue estratta da un polpastrello colla puntura di uno spillo* »... S'intende che tale alterazione è tanto più evidente e più accentuata, quanto più la generazione parassitaria in via di sviluppo è abbondante, sicchè molto numerosi siano i parassiti che contemporaneamente entrano in sporulazione.

Su questo, voglio aggiungere un dettaglio, che più volte ho potuto verificare fin da miei primi studi sull'infezione malarica: quando la colonia parassitaria è assai numerosa, esaminando il sangue in coincidenza del primo elevarsi della temperatura, non è difficile trovare forme mature ed in procinto di segmentarsi, contenute entro globuli ben conservati, nei quali, cioè, vi ha ancora un discreto orlo di sostanza globulare e il caratteristico colore dell'emoglobina [2]. Ebbene, durante l'osservazione mi-

---

[1] C. Golgi. Ancora sull'infezione malarica. — *Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia;* adunanza del 5 giugno 1886 ed estratto della *Gazzetta degli Ospedali*, n. 53, 1886, pag. 9. — V. queste « Opera omnia », pag. 1013.

[2] C. Golgi. Fig. 34 della Tav. corredante il lavoro: Sull'infezione malarica, ecc., 1886. Sur l'infection malarique. — *Archives italiennes de Biologie*, vol. VIII. — Vedi queste « Opera omnia », pag. 989 e Tav. XLVII.

croscopica, ho parecchie volte sorpreso un istantaneo scoloramento completo di quel cerchio globulare, coincidendo tale improvviso fatto col completarsi del processo di sporulazione.

Che codesti fatti siano da riferirsi ad un'azione chimica sviluppata da un materiale, che si rende libero nel momento in cui va in atto la sporulazione, è ovvio il supporlo: su questo punto io non posso a meno di deplorare che i mezzi d'analisi, di cui posso disporre, non m'abbiano permesso di spingere più oltre le mie osservazioni anche su questo indirizzo. Però, dev'essere qui ricordato come l'idea del fatto chimico, sul quale volli richiamare l'attenzione nel lavoro, che ho dianzi citato, sia in perfetta armonia col concetto che molto tempo prima che tanta luce fosse fatta sulle conoscenze eziologiche e cliniche sulla malaria, Baccelli, colla geniale intuizione del clinico consumato nello studio degli ammalati, ha saputo sviluppare. — Dopo aver detto, nel discutere dell'azione della malaria, che questa è « inesorabilmente ostile ai globuli rossi » Baccelli precisava tale azione complessa qualificandola « una progressiva jattura *chimica* e *morfologica* del sangue » e, approfondendo ancora di più il suo pensiero, paragonava la prima di queste alterazioni « a quella che i globuli rossi subiscono per narcosi carbonica » [1].

Migliore accordo tra i concetti emananti dall'osservazione clinica profonda ed i dati di fatto risultanti dal lavoro analitico dei nostri giorni, difficilmente si potrebbe trovare.

*

A proposito del modo col quale la chinina spiega la benefica sua azione nell'infezione malarica, un altro punto vuole ancora essere brevemente considerato, ed è se nella guarigione che ottiensi mercè la somministrazione della chinina spetti una parte, più o meno diretta, ai globuli bianchi, in virtù delle proprietà fagocitarie di cui sono dotati. Un'a-

---

[1] G. BACCELLI. La perniciosità. Lezione clinica. — Estratto dalla *Gazzetta medica di Roma*. Anno IX, pag. 17, 20.

zione in questo senso da parte dei globuli bianchi, naturalmente farebbe supporre una più energica distruzione dei parassiti da parte di tali elementi.

Veramente, se tiensi conto delle osservazioni di Binz, di Scharrembroich, di Kerner, di Geltowski ([1]), ecc., tendenti a dimostrare che sotto l'influenza della chinina i globuli bianchi perdono la facoltà di muoversi, o per lo meno, in essi viene tale facoltà di molto attenuata, la supposizione che la guarigione ottenuta per effetto di chinina sia in qualche parte da riferirsi a fagocitismo eventualmente accentuato, potrebbe sembrare del tutto infondata. Se non che, dal momento che al fagocitismo si è attribuita una parte attiva di primo ordine nella distruzione dei microrganismi in genere e nella guarigione delle corrispondenti malattie infettive; dal momento che classici fatti di fagocitismo sono facilmente verificabili anche nella malaria, l'ipotesi di cui sopra non può dirsi in alcun modo ingiustificata.

In speciale lavoro « il fagocitismo nell'infezione malarica » ([2]) io ho richiamata l'attenzione anche sulla parte che spetta ai globuli bianchi nello svolgimento del processo morboso malarico, formulando, coll'appoggio di accurate osservazioni, la seguente legge: « il fagocitismo è processo che svolgesi periodicamente quale regolare funzione dei globuli bianchi, funzione che si compie con precisabili modalità in corrispondenza di determinate fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici ed in determinato periodo di ciascun accesso febbrile ».

Nel sangue circolante, invano cercherebbersi manifestazioni di fagocitismo rispetto ai parassiti malarici, allorquando questi si trovano nel loro stadio endoglobulare e anche quando trovansi nelle fasi che precedono la perfetta maturazione; viceversa, abbastanza facilmente si possono sorprendere i fatti di fagocitismo quando i parassiti, arrivati a maturazione,

---

([1]) C. BINZ. Ueber Chinin und Blut — *Archiv f. Experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 1873. — SCHARREMBROICH e BINZ, *Centb. f. d. Med.* Wiss., 1867, p. 817. — G. KERNER, *Arch. f. d. ges. Physiologie*, vol. 3, pag. 93. — APPERT ARNOLD, *Arch. f. path. Anat.*, 1877, vol. 71, p. 11. — ENGELMANN, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1885, pag. 147. — BINZ, *Arch. f. experimentelle Path. und Pharmacologie*, 1877, vol. 7. — SCHARREMBROICH, Idem, vol. 12.

([2]) C. GOLGI. Il fagocitismo nell'infezione malarica. — *Riforma medica*, maggio 1888. — V. queste « Opera omnia », pag. 1023.

stanno per segmentarsi od è già avvenuta la segmentazione. Essi incominciano con l' insorgere dell'accesso, appariscono più spiccati 3-4 ore da tale insorgenza, terminano alcune ore dopo la fine dell'accesso, sebbene anche di poi si verifichino fatti che rappresentano il seguito del processo. I fatti, nel loro insieme, si svolgono in un periodo di 6-8-12 ore; però durante questo periodo nel modo di presentarsi delle forme fagocitarie notasi differenze, la cui regola di successione costituisce altra fra le note caratteristiche del processo. Nel periodo di sviluppo dell'accesso, è ovvio il sorprendere de' globuli bianchi contenenti, tanto intere forme malariche in via di segmentazione (forme a margherita od a rosetta), o già disgregate (globetti allontanati dalla corrispondente massa pigmentale e sparsi entro il protoplasma dei globuli bianchi), quanto isolate masse di pigmento (uniche o parecchie entro un solo globulo bianco), masse che, rimaste libere dopo il compimento della segmentazione, vennero allora inglobate dai globuli bianchi. E reca veramente sorpresa la reciproca attrazione del parassita rispetto al protoplasma dei globuli bianchi, o, viceversa, l'azione di questo su quelli; nel campo del microscopio tale fatto si estrinseca qualche volta a distanze assai rilevanti, verificandosi allora che le masse pigmentali od il corpo parassitario sieno per così dire afferrati da una lunga e sottile espansione del protoplasma del globulo bianco. Ma l'azione dissolvente o digerente del protoplasma dei globuli bianchi sul pigmento e sulle forme malariche non tarda a manifestarsi, svolgendosi entro un limitato numero di ore, e l'espressione di azione siffatta si ha nelle graduali trasformazioni che, ripetendo l'esame a brevi intervalli, si possono verificare nelle sostanze inglobate: mentre nel principio del periodo fagocitario incontransi globuli bianchi con forme malariche intere o nello stadio di pronunciata divisione delle spore, nelle ore successive, invece, incontransi globuli bianchi contenenti le stesse forme in stato di disgregazione sempre più avanzata, fino a ridursi allo stato di finissime granulazioni di pigmento: dopo 10-12 ore, compiuta la distruzione dei materiali inglobati, le forme fagocitarie spariscono, per ripresentarsi poi, destinate a subire identica evoluzione, col successivo accesso.

Nelle febbri quartane e terzane tipiche, la scena ripetesi entro un periodo così ben determinato e con tale regolarità, che si può avere sempre la certezza di scoprire qualcuna delle forme in discorso; potendosi anzi da ciò trarre criterio per giudicare essere preesistito l'accesso febbrile ed approssimativamente da quante ore.

Che questi fatti, dai quali risulta che, in corrispondenza di ciascun accesso non soltanto i globuli bianchi distruggono i prodotti di regressione dei parassiti, ma anche certa quantità di parassiti medesimi, abbiano una certa importanza nel decorso dell'infezione malarica, parmi evidente; anzi, che in corrispondenza di ciascun accesso abbia luogo codesta parziale distruzione di parassiti, è necessità ammetterlo per poterci dare una ragione dell'andamento dei casi.

È infatti evidente che, se tutti i parassiti malarici, periodicamente arrivanti a maturazione, completassero invariabilmente il loro ciclo in modo che tutti gli 8-12-20 e più giovani parassiti risultanti dalla sporulazione dovessero invadere altrettanti globuli rossi, per ricominciare il ciclo, ogni febbre intermittente malarica, dovrebbe, con regola costante, aggravarsi, sì da trasformarsi in perniciosa. Ora, la regola, almeno qui da noi, è precisamente l'opposta; vale a dire, il caso più comune è che l'infezione tenda ad attenuarsi, e qualche volta ad estinguersi: sono adunque i globuli bianchi che, in corrispondenza di ciascun accesso, forse per un aumento della loro attività dovuto alla stessa temperatura febbrile, provvedono alla distruzione di un cospicuo numero di parassiti.

Quanto alla diffusione e al grado con cui il processo fagocitario svolgesi nell'organismo dei malarici, si presenta ovvia la supposizione che quello, che possiamo verificare nel sangue circolante, non sia che un piccolo lato di tutto il quadro, il quale verosimilmente svolgesi in misura ben più larga nella milza, nel midollo delle ossa e forse nel fegato. Per la milza questa supposizione certamente corrisponde al vero; infatti una serie di punture spleniche da me eseguite, in corrispondenza dei diversi periodi degli accessi febbrili, ed anche durante l'apiressia, mi ha fornito l'opportunità di verificare che, sopratutto nelle fasi iniziali degli accessi, nella polpa splenica le varie forme fagocitarie di regola sono in proporzione di gran lunga maggiore che nel sangue circolante, e che veramente spesso vi abbondano le grandi cellule contenenti cospicuo numero di globi melanici. Rispetto al fegato, invece, l'unico caso di puntura all'uopo eseguita certo non mi autorizzerebbe ad ammettere che in tale organo i parassiti malarici si trovino in quantità maggiore che nel sangue circolante. Nel ricordare la importante parte spettante al midollo delle ossa nei processi ematologici normali e morbosi, si può pensare che i fatti fagocitari svolgansi altresì, e forse in prevalente misura, anche nel midollo delle

ossa; ma ciò non può dirsi che per induzione, trattandosi di organo sottraentesi all'osservazione clinica. È però vero che l'induzione è avvalorata dai reperti anatomo-patologici.

Se non che, tutti questi fatti accadono, per così dire, normalmente in corrispondenza di tutti gli accessi febbrili da malaria. Di essi, come si è detto, è d'uopo tener conto per poter spiegare come gli accessi, anzichè aumentare, di regola tendono ad attenuarsi; al più, ricordando l'osservazione mia, che nei casi con spiccata tendenza alla guarigione spontanea le forme fagocitarie presentavansi in maggior numero, potrebbe essere sospettato un rapporto tra il fagocitismo e la guarigione spontanea, così frequente fra noi, per semplice influenza delle migliorate condizioni igieniche degli ammalati; ma, viceversa, nulla sin qui ne autorizza ad ammettere che anche la guarigione ottenuta per influenza di chinina, sia in qualche legame col processo fagocitario.

Due possibilità qui si presentano: l'una, che, analogamente a quanto accade nello spontaneo estinguersi dell'infezione, la guarigione provocata dalla chinina sia per avventura favorita da un aumento della proprietà fagocitaria dei globuli bianchi, da che potrebbe derivare una rapida distruzione dei parassiti malarici; l'altra, avente per fondamento le note esperienze di Binz, ecc., intorno all'azione paralizzante della chinina sui movimenti ameboidi dei globuli bianchi, che, viceversa, per effetto della chinina, il fagocitismo sia abolito o scemato, sicchè esso, nulla abbia a che fare, in senso attivo, colla guarigione. Le osservazioni che, avendo in mente siffatta questione speciale, vennero da me istituite, mi portano ad escludere l'una o l'altra delle qui accennate ipotesi.

Negli ammalati, sottoposti alla cura chininica, ho potuto frequentemente sorprendere delle classiche forme fagocitarie anche quando l'ammalato certamente trovavasi sotto l'azione del rimedio; devo perciò recisamente escludere l'ipotesi, armonizzante cogli studi di Binz, che in corrispondenza degli accessi febbrili da malaria, la chinina sopprima l'azione fagocitaria dei globuli bianchi; però negli ammalati in condizioni identiche certo non si possono verificare fatti che dinotino un aumento dei fenomeni fagocitari, ed è per questo che devo qui escludere che il fagocitismo abbia una parte attiva nella guarigione per chinina.

L'unico fatto che in taluni casi parvemi di dover segnalare in seguito alla somministrazione della chinina, è che i fatti di fagocitismo si pronunciassero più tardi che nelle circostanze ordinarie.

Devo pertanto ritenere che l'azione fagocitaria dei globuli bianchi non ha una parte *attiva* nell'uccisione dei parassiti malarici, per una maggior energia per avventura da essi acquistata nella guarigione per chinina; che, viceversa, l'azione fagocitaria dei globuli bianchi entri in scena dopo l'uccisione dei parassiti malarici fatta dalla chinina, a questo punto compiendo i globuli bianchi la funzione di distruggere i materiali estranei circolanti nel sangue.

Mentre rilevo che l'affinità o speciale attrazione tra il protoplasma dei globuli bianchi ed i parassiti si manifesta solo in corrispondenza di determinate fasi dello sviluppo di essi, credo non inutile dichiarare che la parola *fagocitismo* venne da me adoperata solo per esprimere il fatto dell'inglobazione di materiali morti, od anche vivi da parte dei globuli bianchi e la successiva distruzione dei materiali medesimi. In ciò non ravviso che una funzione dei globuli bianchi, funzione la quale nulla ha a che fare col concetto teleologico — lotta per l'esistenza — che si volle includere nella parola fagocitismo.

XXVIII.

SULLE FEBBRI MALARICHE ESTIVO-AUTUNNALI DI ROMA

(Lettera al prof. Guido Baccelli)

(Gazzetta Medica di Pavia 1893) *

Illustre e caro Collega,

Dopo avere largamente approfittato dell'ospitalità che tu — ispirato da quell'alto sentimento scientifico, pel quale così insistentemente hai proclamato la necessità di un'alleanza sempre più stretta fra Clinica e Laboratorio — mi hai concesso nel tuo Istituto, affinchè potessi soddisfare il desiderio di meglio conoscere, per mia propria esperienza, le speciali forme di infezione malarica, che nella stagione estiva dominano in Roma, sarebbe mio dovere farti un po' di rendiconto di quanto nello stesso tuo Istituto ho veduto e studiato. Ma poichè, nel chiedere la scientifica tua ospitalità, unico mio intendimento fu quello di vedere e toccare con mano forme cliniche, che io non avevo mai avuto l'opportunità di studiare, mentre da parte tua sono state oggetto di profondi studi e magistrali descrizioni poichè di tali verifiche, nel periodo relativamente brevissimo che passai nella tua Clinica, ho dovuto particolarmente occuparmi, non è certo il caso che pur mi attenti a toccare, io, nel riguardo clinico, il delicato argomento.

Pertanto, dopo aver dichiarato che ho raggiunto lo scopo, che mi era prefisso, di vedere in atto, al letto dell'ammalato, i processi e le manifestazioni, che caratterizzano la così detta malaria estiva, per tal maniera; ancor una volta constatando l'esattezza delle tue descrizioni, potrei senz'altro chiudere la mia relazione!... Se non che, quando venni a Roma

* Pubblicata sulle *Archives de Biologie*, t. XX.

per rischiarare le mie idee sulle forme speciali di questo gruppo di febbri malariche, io non potevo ignorare, anche per quanto trovasi registrato nei Rendiconti dei congressi medici, come, fra gli studiosi di costì, esistessero ed esistano delle divergenze scientifiche nel modo di interpretare, massime nel riguardo parassitologico, le manifestazioni e la patogenesi della malaria estiva; sopratutto non potevo ignorare come la *Clinica*, coll' autorevole tua voce, mentre aveva pur accolto con plauso, ampiamente confermandole, le mie descrizioni e le mie leggi — queste anzi illustrando col più importante fra i dati sperimentali, quello della riproduzione, in individui sani, mercè le inoculazioni, degli speciali tipi di febbri malariche colle corrispondenti specie parassitarie — viceversa aveva proclamato di non trovare accettabile la dottrina parassitologica quale, colla semplice applicazione delle mie leggi, rispetto alla malaria estiva era stata sviluppata da un gruppo di studiosi; nè potevo ignorare, infine, le critiche ed i dati di fatto che a questa dottrina tu avevi contrapposto.

In questo stato di cose, è naturale che, mentre seguivo lo svolgimento dei quadri clinici, dallo stesso mio istinto di osservatore e dall' indole dei miei studî abituali fossi trascinato a fermare la mia attenzione anche su taluni punti specialissimi, ma pure di essenziale importanza (rispetto alla dottrina), relativi allo svolgimento dei reperti ematologici in rapporto collo stesso quadro clinico, affine di crearmi, anche su questi punti, una convinzione personale, all' infuori di qualsiasi preconcetto. Ciò dichiarato, credo di non potermi proprio esimere dall' esporre a te le convinzioni, che, da quanto ho osservato s'andarono in me formando sulle questioni più dibattute. Trattasi di *impressioni*, e poichè, pel momento, io non potrei fare un'esposizione analitica, precisamente sotto titolo di *impressioni* permettimi che, colle seguenti pagine, io sottoponga al tuo giudizio il mio modo di considerare le febbri estivo-autunnali.

Pavia, Ottobre 1893.

C. Golgi.

I.

Nei miei precedenti lavori sui tipi classici di febbri intermittenti malariche, ho avuto la fortuna di verificare, tra l'altro, i seguenti fatti fondamentali, cioè:

1.° Lo sviluppo gradualmente progressivo, anzi ciclico (dalle piccolissime amebe, senza pigmento, alla riproduzione per segmentazione), delle forme già conosciute come caratteristiche dell'infezione malarica, presentando con ciò l'argomento più dimostrativo della natura parassitaria di quelle forme;

2.° La corrispondenza dello sviluppo ciclico dei parassiti malarici colla successione periodica degli accessi febbrili;

3.° Il costante rapporto dei singoli accessi collo sviluppo, maturazione e riproduzione di una generazione parassitaria, dando così la soluzione del problema, origine di tante ipotesi dell'intermittenza degli accessi febbrili malarici;

4.° Il fatto che ai diversi tipi fondamentali classici di febbre intermittente corrispondono specie o varietà diverse (per note così morfologiche che biologiche) di parassiti malarici, ciò che, coi dati precedenti, rendeva possibile un razionale raggruppamento di molte fra le descritte varietà dei tipi classici di febbre intermittente. Tale raggruppamento venne da me concepito nel senso, che parecchi fra gli stessi tipi possono, in base al criterio parassitologico, essere riferiti ad un tipo fondamentale, risultando ad esempio (come fin dai primi miei studi io ho fatto rilevare), che molte quotidiane non sono che delle quartane triplicate oppure delle terzane duplicate, ecc., ecc.

Ma d'altra parte ho appreso, che le osservazioni e le leggi mie, mentre erano riconosciute esatte dalla grandissima maggioranza dei patologi e clinici, ed ottenevano le più ampie conferme, viceversa da parte di alcuni fra gli autorevoli osservatori, che avevano fatto speciale campo delle loro ricerche, quanto mai pazienti ed accurate, la malaria di Roma,

non soltanto incontravano viva opposizione [1], ma erano state dichiarate addirittura non rispondenti al vero.

Dopo ciò, io non poteva non provare una grande e legittima soddisfazione, quando appresi che, dagli oppositori cui dianzi ho accennato, le leggi e le osservazioni mie, non soltanto erano pur state pienamente confermate, ma avevano ben anco ottenuto una più ampia applicazione.

Mediante perseveranti ricerche, si era infatti giunti a verificare che la legge del ciclo parassitario trovava un' esatta applicazione anche alle così dette febbri estivo-autunnali di Roma, il cui speciale modo di decorrere, precisamente avrebbe potuto esser messo in rapporto colla particolare biologia (ciclo entro 24 ore) delle note piccole amebe endoglobulari (plasmodî di Marchiafava e Celli), da prima giudicate caratteristiche dell' infezione malarica in genere.

E mi piacque pure vedere accettato il concetto, per quanto ipotetico, primitivamente in modo geniale da te formulato, che l' accesso febbrile malarico insorga quale conseguenza di un'alterazione chimica dei globuli rossi, alterazione « paragonabile a quella che i globuli rossi subiscono per narcosi carbonica » — (Baccelli — La perniciosità) — concetto, che coll'appoggio di alcuni dati di fatto, ma senza togliergli il carattere di ipotesi, io tentai ridurre a termini alquanto più concreti, ammettendo che il supposto veleno « si renda libero dai parassiti in coincidenza e per effetto della segmentazione ».

Nella speciale questione sulla asserita dipendenza esclusiva delle febbri estivo-autunnali « dalla piccola forma ameboide col suo ciclo in rapporto cogli accessi febbrili » io dovetti giudicare eccessivo, anzi — in base ai più retti criterî scientifici — non abbastanza giustificato, l'aver voluto proclamare nel modo più reciso « che siccome alla produzione di un dato effetto non devonsi ammettere più enti quando uno soltanto è *dimostrato sufficiente*, così nelle dette febbri, (estivo-autunnali) alle piccole forme ame-

---

(1) Lasciando a parte talune precedenti ed anche successive negazioni recise, devo ricordare come ancora nel 1889 (XIII Congresso dell'Associazione Medica Italiana; Settembre 1889) il Prof. Celli ha creduto di dover dichiarare che il rapporto tra lo sviluppo ciclico del parassita malarico ed il ciclo febbrile, rapporto da me dimomostrato fin dal Novembre 1885 così per la quartana come per la terzana « non può essere accettato in modo tanto assoluto..... » che per ciò « debba essere ancora studiato ».

boidi si deve dare un maggior valore.... » [1]; ma poichè ciò, in fondo, esprimeva il rigorismo nell'applicazione della legge del ciclo, dal momento che il ciclo rapidissimo delle piccole amebe appariva accertato, la descritta parte più o meno attiva di altre forme (le semilune) a me parve potesse esser considerata questione fino ad un certo punto indipendente.

Del resto, prima che s'arrivasse a questa nuova fase di studi, molto facilmente io trovavo la spiegazione dell'opposizione ai miei dati, considerando che gli studiosi, che non avevano trovato attendibili le mie osservazioni, non potevano non essere prevalentemente impressionati dai reperti affatto speciali presentati dalle febbri, che in alcuni periodi predominano in Roma, i quali reperti presentano notoriamente una grande differenza rispetto a quelli delle forme tipiche comuni di febbri intermittenti da me considerate.

❦

Dalla nuova serie di osservazioni fatte dagli studiosi che precipuamente dal punto di vista parassitologico s'occupano della malaria di Roma, è frattanto derivata una separazione netta fra le comuni e classiche forme di febbri intermittenti malariche e quelle assai più frequentemente irregolari e gravi, che, nei mesi più caldi, dominano ove la malaria è assai intensa. Mentre quelle si vollero chiamare *primaverili*, queste andarono differenziandosi in un gruppo sempre più distinto sotto il nome di febbri *estivo-autunnali*.

Senza negare che, per avventura, la denominazione di *primaverili*, applicata alle febbri terzane e quartane propriamente dette ed ai corrispondenti parassiti, abbia certo valore pratico per Roma, io non so troppo adattarmi alla denominazione medesima, appunto pel suo valore troppo locale. È noto infatti che nella massima parte dei paesi malarici, le forme, che si vorrebbero chiamare *primaverili*, si presentano in tutte le stagioni.

Queste stesse forme, del resto, e particolarmente la terzana, anche in Roma, anzichè essere esclusive della primavera, forniscono un non insignificante contingente di ammalati anche nei più caldi mesi dell' estate

---

[1] A. CELLI e F. SANFELICE. — *Sui parassiti del globulo rosso.* — Annali dell' Istituto di Igiene nella R. Università di Roma. Vol. I, Fasc. I, pag. 57.

e dell'autunno: sul totale degli ammalati per infezione malarica primitiva, dei quali nell' ospedale di S. Spirito ho fatto l'esame del sangue nella seconda quindicina di Luglio, una metà circa (10 o 12 su 22 o 24) furono di terzana vera o « primaverile ». Anche nel Settembre, oltre una metà dei casi osservati, parimenti appartennero alle così dette forme primaverili od alle miste. Ma questa dei nomi non è per mio conto, questione che meriti d'essere a lungo discussa, mentre tanto interesse ispirano gli studi sul modo di decorrere delle febbri estivo-autunnali e quelli sulla biologia dei corrispondenti parassiti.

Trattasi di cose fra noi risapute, per ciò non è qui il caso di menzionare la parte avuta dai singoli osservatori nello svolgimento di questa recentissima fase degli studi malarici, tanto più che, in un cenno affatto riassuntivo, sarebbe troppo facile cadere in qualche inesattezza. Basterà adunque io ricordi, come da questi nuovi studi, primieramente sia stata messa in luce l'esistenza, in aggiunta alle amebe con ciclo di 2 (terzane) e 3 giorni (quartane), delle amebe a sviluppo così accelerato o rapido, da poter compiere il rispettivo ciclo nel periodo di 24 ore e quindi capaci di produrre un accesso febbrile appunto ogni 24 ore: ed ecco così dimostrata l'esistenza delle febbri *quotidiane vere*, da mettersi accanto alle quotidiane riferibili a combinazioni della *quartana* (quartana triplicata) o della *terzana* (terzana duplicata). — È superfluo il dire che il parassita, avente questa così essenziale nota biologica di completare il suo ciclo entro le 24 ore, risultò rappresentato dalle note piccole amebe endoglobulari, più frequentemente non pigmentate, oppure provvedute, in un periodo avanzato del loro sviluppo, di pochi granellini di pigmento, dotate di più o meno vivace movimento ameboide: le piccole amebe, infine, che han formato l'oggetto delle tante, minute ed accurate descrizioni e riproduzioni con disegno, da parte di Marchiafava e Celli.

Dopo la scoperta del ciclo compientesi in tre (quartana) e due giorni (terzana), nessuna idea tanto s' imponeva alla mente di quegli studiosi che avevano seguìto lo svolgimento delle più recenti conoscenze sulla malaria, come quella della possibile esistenza di altre varietà o specie di parassiti malarici capaci di compiere il loro ciclo in un periodo più breve; si può anzi dire che la mancante conoscenza di un parassita capace, col suo ciclo accelerato, di produrre delle quotidiane vere, appariva come lacuna in questo speciale ordine di ricerche; la quale lacuna si presentava

tanto più notevole, in quanto che le febbri estive ed autunnali di Roma, aventi in grande prevalenza carattere di quotidiane (per quanto più o meno accidentate, irregolari, prolungantisi), pareva non si prestassero all'applicazione delle mie leggi.

Pertanto, verifica felicissima apparve quella ora accennata del regolare ciclo, pur compiuto dalle note piccole amebe, proprie delle febbri malariche estivo-autunnali di Roma e degli altri paesi ove esiste malaria intensa.

Come le piccole amebe caratterizzate da uno sviluppo così rapido, siano state dai diversi osservatori battezzate coi nomi di *amoeba precox*, di *amoeba immaculata*, di ameba a sviluppo rapido o accelerato, di amebe delle febbri estivo-autunnali di *amoeba febris quotidianae*, è pur risaputo; ne è men noto come ulteriori osservazioni abbiano condotto ad ammettere altra specie o varietà con sviluppo di 48 ore e quindi producente altro speciale tipo di febbre terzana (febbre terzana estivo-autunnale o maligna di Marchiafava e Bignami).

Fu tutta una serie di lavori che, essendo stati condotti con somma diligenza, non poco hanno contribuito a consolidare e diffondere le conoscenze sulla patogenesi dell'infezione malarica e che meritamente figurano fra i preziosi documenti illustranti la difficile questione.

II.

Ho dianzi dichiarato, che, date le premesse, incluse nelle precedenti conoscenze, sui rapporti tra gli accessi di febbre intermittente malarica e le fasi di vita dei parassiti che si riscontrano nel sangue circolante e che nello stesso sangue attraversano le varie fasi del loro ciclo, se vi fu risultato quasi rispondente ad una necessità scientifica, tale fu appunto quello della verificata esistenza di altra o altre specie o varietà parassitarie che compiendo il loro ciclo entro le 24 ore producessero le *quotidiane vere*.

Ebbene, perchè non confesserò ora, che vivendo in quest'ordine di idee, io provai sentimento quasi doloroso quando appresi che la *Clinica*, e s'intende — quella clinica che, proclamando la necessità di applicare nello studio degli ammalati tutte le possibili risorse, anche di Laboratorio, di tale risorse sa ognora valersi — dopo aver raccolto con accentuata

diffidenza l'interpretazione patogenica delle febbri estivo-autunnali rappresentata dalla nuova applicazione della legge del ciclo, successivamente andava ad essa opponendo una critica stringente, per arrivare, poi, a conclusioni implicanti una negazione abbastanza recisa! E tanto più io era impressionato, in quanto che la critica, sorretta da un ricco corredo di osservazioni, emanava appunto da te, che avevi accettato le mie leggi e che, a sostegno di esse, pur anco avevi presentato la più fondamentale fra le prove che dalla Clinica e Laboratorio potevano essere fornite!

Affermazioni invero di impressionante gravità a me parvero quelle che figurano nella recente tua pubblicazione: sull'Emoglobinuria non parossistica (¹).

Poichè tu hai dichiarato di voler includere in quelle conclusioni il concetto sintetico dell'infezione malarica, quale risulta dall'esperienza clinica, trovo necessario qui riprodurre almeno le principali fra quelle note sintetiche; p. es. queste:

« Che talora si manifestano gravi febbri di natura malarica, senza che nei primissimi giorni sia in alcun modo possibile di ritrovare i microrganismi patogeni nel sangue.

« Che se questi parassiti finalmente si trovano nel sangue, sono talora in così scarso numero, che rimane escluso qualunque rapporto tra la quantità dei parassiti endoglobulari, da una parte e l' intensità della febbre, dall'altra.

« Che nel sangue si possono trovare molte amebe malariche e tuttavia l'organismo è immune dalla febbre, la quale non dipende dalla presenza di esse dentro i globuli.

« Che nell'inizio dell'accesso non si trovano più entro i globuli rossi nè amebe in sporulazione, nè amebe giovani: nulla! queste ultime cominciano a presentarsi appena a parossismo avanzato.

« Che nei casi di febbre malarica sperimentale, da me prodotti, taluni, che ben anco si svilupparono in forma grave, non presentarono, nell'inizio, alcuna forma di parassiti endoglobulari, i quali non comparvero che tardi ed in scarso numero ».

(¹) G. Baccelli. — Ueber einen Fall nicht parosysmaler Hämoglobinurie ecc. Verhandl. des XI Congress für Innere Medicin zu Leipzig 1892.

« Che la morte per infezione malarica è possibile, senza che nel sangue circolante si trovino le note forme dell'ematozoo ».

Non è necessario io faccia qui rilevare che queste conclusioni, mentre sono in profondo disaccordo colle leggi che, riguardo alle comuni forme di febbri intermittenti malariche, sono generalmente conosciute esatte, in pari tempo includono una recisa contraddizione dei fatti che rappresenterebbero le note fondamentali della dottrina, che, intorno alla patogenesi parassitaria delle febbri malariche estivo-autunnali, in questi ultimi anni, in tante pubblicazioni, è stata sviluppata (ciclo rapido e rapidissimo delle amebe estivo-autunnali).

Se di fronte a così fondamentali contraddizioni, io non seppi difendermi da taluni dubbi, ciò sembrami non sia avvenuto senza almeno una apparenza di fondamento.

Infatti, dal momento che finora ebbe valore di dato indiscutibile quello che le manifestazioni cliniche hanno un costante riscontro nei fatti che svolgonsi nel sangue circolante, tanto che dall'esame di questo è possibile argomentare lo svolgimento di quelle, come non trovare estremamente grave l'affermazione emergente da ciascuna delle sopracitate conclusioni e con precisione formulata nell'ultima, che sono possibili le più gravi manifestazioni cliniche dell'infezione malarica, gli accessi più intensi di febbre intermittente ed anche « *la morte per infezione malarica, senza che nel sangue circolante si trovino le note forme dell'ematozoo?* »

La questione era troppo grave, sia per la scienza, che per la pratica medica, perchè non dovessi restarne gravemente preoccupato: il seguente dilemma parve si imponesse: o la legge della corrispondenza del ciclo parassitario col decorso clinico delle febbri intermittenti malariche non è giusta, o sono erronei i dati che quella legge così patentemente contraddicono...; ma poichè la legge è riconosciuta giusta, è a ritenersi che l'errore stia nel secondo termine del dilemma. Ecco qui precisamente un caso nel quale quello che si direbbe rigore di logica, conduceva diritto su una falsa strada! giacchè l'errore qui stava, non negli elementi di fatto inclusi nel dilemma, tutti giusti, ma nella forma di esso. Egli è che al posto del secondo termine si doveva mettere « ..... o nella catena delle nostre conoscenze esiste una lacuna, la quale impedendo di vedere tutta la continuità dei dati, fa ravvisare contraddizione là dove, forse, contraddizione non esiste ».

E, di fatto, è precisamente un punto oscuro, che è stato causa del grave disorientamento al quale ho accennato in queste righe!

Nuovo esempio, codesto, che vale a dimostrare come nelle illazioni scientifiche, ben più di quanto può apparire legge logica scrupolosa, debbasi tener conto dei fatti rigorosamente constatati. Questi, sieno verificati nella clinica o nel laboratorio, rimangono incrollabili come tali, per quanto possano, per avventura, sembrare in urto con quella che contingentemente giudicasi logica scientifica.

Pensiero identico venne da te espresso, quando, dopo aver affermato che nelle induzioni devesi procedere dal noto verso l'ignoto, opponevi un rifiuto al tentativo di introdurre mutamenti nel quadro nosografico consacrato dall'autorità dei più illuminati nostri predecessori, non essendo ancora, con sufficiente esattezza, determinato uno dei termini fondamentali della questione. — Potrei del pari a te associarmi, quando, precisamente a proposito delle così dette febbri quotidiane e terzane estivo-autunnali, volute introdurre nel quadro nosografico, così hai posto la questione: « si potrebbe partire dallo studio delle fasi di una determinata specie di ematozoo, per imporre alla clinica, subordinandola a fasi non perfettamente note dello svolgimento parassitario, nuove forme di tipi febbrili?... o partendo da *sporulazioni più o meno provate* e dal tempo *più presunto che dimostrato,* possiamo chiamare terzane o quotidiane, febbri che non lo sono o che si allontanano da questo tipo?... La risposta alla logica: così si procederebbe dall'ignoto verso l'ignoto, si sottometterebbe la Clinica al Laboratorio, si invertirebbero le parti per trasmodanti pretese... I clinici dunque debbono assolutamente respingere questo metodo! »

In verità, però, qui non si tratterebbe di una sottomissione della Clinica al Laboratorio o di questo a quella, bensì di metodo scientifico. Nessuno oserà elevare a metodo, quello di voler imporre al clinico od allo studioso di Laboratorio una legge nuova, quando i fatti dai quali la legge dovrebbe essere una naturale emanazione fossero « più o meno provati... o più presunti che dimostrati ». Ciò che deve essere considerato, è piuttosto se abbiano il voluto carattere di esattezza dati, che sin qui hanno costituito il fondamento della dottrina parassitaria delle febbri estivo-autunnali (ciclo in 24-48 ore delle amebe estivo-autunnali), e se, conseguentemente la dottrina medesima sia accettabile, oppure se, esistendo qualche termine o coefficiente finora non considerato, la dottrina debba in parte venire modificata.

Come apparisce dai richiami sin qui fatti, non soltanto da te e dalla tua scuola vennero dichiarazioni contrarie all'ammissibilità della dottrina, ma da te venne pure una dottrina avente la individuale tua impronta; il che non poteva non avvenire da parte di chi, avendo a lungo studiata la questione, di essa aveva potuto formarsi un concetto limpido e per così dire la possedeva dai molteplici suoi lati.

Colla stringente logica dei fatti accertati, dalla semplice critica hai proceduto alla ricostruzione dottrinale, critica e ricostruzione che riguardarono non soltanto la parte clinica, ma ben anco la nosogenesi parassitaria.

Su questo punto io devo a te cedere la parola:

« Le febbri che Marchiafava, Celli e Bignami hanno chiamato febbri « *quotidiane* e *terzane* estivo-autunnali, trovo scritto in una recente tua « comunicazione, sono *febbri irregolari*. La Clinica, in omaggio al criterio « nosografico e sopratutto termoscopico, non può accettare il nome di « quotidiane per febbri che non sono quotidiane e quello di terzane per « febbri che non sono terzane.

« Si tratta invece per lo più di accessi prolungati che hanno o pos- « sono avere, nei loro ventri termografici, accidenti non insignificanti di « remissione e di esacerbazione, e siccome lo spazio apirettico, che divide « un accesso dall'altro, è breve in proporzione del lungo febbricitare, così « non hanno il tipo quotidiano e molto meno il tipo terzanario.

« Per ciò, il tentativo fatto di creare dei tipi nuovi, cioè la quoti- « diana e la terzana estivo-autunnali o maligne, non regge alla critica, « finchè non sia abolita ogni classificazione sulla base della nosografia e « della termoscopia, per essere sostituita da una nuova, fondata sulla pa- « rassitologia. Ma ciò è, per ora, immaturo..... Ove per vaghezza di no- « vità, ma senza necessaria ragione, si volesse un nome approssimativa- « mente espressivo e meno inesatto, potrebbersi, quelle febbri, chiamare « *bidue* estive.

« ..... Non v'ha scrittore delle febbri romane che non abbia insistito « sopra il fatto, che durante l'estate e nel principio dell'autunno le febbri « intermittenti assumono quasi sempre una maggiore gravità ».

È a questo punto che tu metti in campo l'idea « che i microrga- « nismi patogeni della malaria, in determinate condizioni autoctone, anche « nella stagione invernale e primaverile, possano assumere maggiore vi-

« rulenza, la quale *virulenza può essere additata, ma non provata dal solo* « *argomento morfologico del parassita.....* ».

Ed ecco qui già esplicitamente messo in campo uno speciale ed assai importante coefficiente, di cui siamo bensì abituati a valutare l'importanza nel riguardo di altre classi parassitarie ed altre malattie infettive, ma che finora non venne considerato riguardo alla malaria.

Ma io proseguo nelle citazioni dovendo pur riferire le leggi nosogeniche, quali, nel trattare del *meccanismo* dell'infezione malarica vennero da te formulate:

« Dopo avere ripetutamente messo in rapporto l'esperienza clinica « colla osservazione microscopica, ci siamo persuasi che non ancora tutta « è nota la dottrina del processo nosogenico.

« Tuttavia se noi consideriamo i danni, che sull'organismo umano « sono prodotti dall'elemento causale, ossia dall'ameba malarica, e dai « suoi prodotti tossici, lo possiamo ridurre a due processi distinti, cioè:

a) « La distruzione graduale dei corpuscoli rossi dovuta alla pre- « senza di un parassita, che vive a spese di essi: questo processo rap- « presenta nell'infezione l'*emodiscrasia morfologica.*

b) « Lo spandersi nel plasma delle spore e dei loro prodotti tos- « sici (nucleo-albumine?) processo che rappresenta l'*emodiscrasia chimica.*

« L'emodiscrasia morfologica aumenta in proporzioni più o meno « grandi e differenti per la distruzione dei globuli rossi, per la trasfor- « mazione dell'emoglobina in pigmento, per lo sparpagliamento dei rot- « tami dei globuli stessi nel plasma, per l'impedito passaggio dell'emo- « globina in ossiemoglobina nei globuli invasi; ed i suoi danni si esten- « dono dalle lesioni ancora riparabili alla ipoglobulia sistematica, e dalla « anemia progressiva alla cachessia conclamata.

« Inversamente agisce l'emodiscrasia chimica prodotta dalla intossi- « cazione chimica del plasma (nucleo-albumine? emotossine?). Nel momento « della sporulazione delle amebe malariche, il plasma avvelenato colpisce « il sistema nervoso in genere e specialmente il sistema simpatico, e, per « conseguenza, gli epiteli ghiandolari, ecc. ».

Ed ora, ecco le leggi nosogeniche da te formulate intorno al meccanismo dell'infezione malarica:

I. « L'ameba malarica *giovane endoglobulare* non è causa della « febbre. Infatti le amebe giovani endoglobulari si cominciano ad osser-

« vare soltanto nello scorcio del parossismo febbrile e nelle prime ore
« dell'apiressia.

II. « Le amebe adulte endoglobulari pigmentate o no, non ecci-
« tano per sè stesse la febbre. Infatti, esse si trovano soltanto nel periodo
« finale dell'apiressia.

III. « La febbre è il prodotto esclusivo della intossicazione chi-
« mica del plasma allora allora avvelenato dalle tossine originate nella
« sporulazione dei parassiti.

IV. « La durata del parossismo febbrile è assai probabilmente in
« rapporto col tempo che occorre perchè i prodotti tossici dei parassiti
« vengano eliminati per i reni, pelle, fegato, polmoni ».

« *La nosogenia della febbre malarica è essenzialmente ed unicamente di natura chimica* » tale è la nota sintetica fondamentale che, a guisa di corollario, tu hai fatto emergere dalle leggi precedentemente formulate; ed è superfluo il dire che questo concetto chimico, anche a mio giudizio, si presenta come il più conforme allo svolgimento dei fatti. Nè meno soddisfacente, per la più logica interpretazione dei dati clinici messi a riscontro coi dati microscopici, è la corrispondente ipotesi, che la maggior gravezza, che, con eccezionale frequenza, tendono ad assumere le febbri estivo-autunnali, sia legata ad una maggior virulenza eventualmente assunta dalle amebe malariche. Se non che, nè questa nè quell'idea, anche associate, nello stato attuale delle conoscenze possono fornirci la completa soluzione del problema, che ne preoccupa. Basti il considerare che l'idea della comparsa di un veleno è, per noi, indissolubilmente legata a quella della segmentazione in atto, ora, come potremmo senz'altro acquietarci, riguardo a quanto di eccezionale presentano e clinicamente e parassitariamente le febbri estivo-autunnali, quando soltanto vogliasi rammentare che per le amebe così dette estivo-autunnali, circolanti nel sangue, la segmentazione, colla scadenza ben determinata a 24 a 48 ore, è finora piuttosto un'ipotesi che un fatto rigorosamente dimostrato; e se perfino i più gravi accessi febbrili possono insorgere essendo affatto negativo il reperto parassitario nel sangue circolante?

È per questo che, *pel momento,* a me sembra debba più accentuatamente esser rilevata l'altra tua affermazione « *che non ancora tutta è nota la dottrina del processo nosogenico delle febbri malariche* ».

III.

Se, riguardo alla speciale questione delle febbri estivo-autunnali, il clinico, in base a dati ripetutamente controllati, negata la nosogenesi suaccennata, ha, per suo conto, dovuto concludere « non essere del tutto nota la dottrina del processo nosogenico delle febbri malariche », ad eguale conclusione si può a priori ritenere debba arrivare anche lo studioso di laboratorio, che dello stesso argomento pur voglia occuparsi. Imperocchè nelle discipline mediche, come nella scienza in generale, molte vie possono bensì condurre alla conoscenza del vero, ma tutte, quando sieno tracciate sulla guida dei fatti, siano questi di pertinenza clinica o di laboratorio, devono infine convergere per un armonico incontro. Se questo non accade, vuol dire che nella catena delle conoscenze s'interpongono dei dati erronei, o che, per lo meno, vi esistono delle lacune. Ora, che nelle conoscenze relative alla patogenesi delle febbri malariche in genere, e delle febbri estivo-autunnali in modo particolare, esistano parecchie e non insignificanti lacune, a nessuno può sfuggire.

Infatti, chiunque si accinga a seguire lo svolgimento dei processi di varia natura che dànno così particolare impronta alle febbri estivo-autunnali, facendo il voluto riscontro tra le manifestazioni cliniche ed i reperti microscopici, fin dalle prime osservazioni sarà profondamente impressionato da una serie di fatti che gli riesciranno inesplicabili, qualora nella interpretazione voglia esclusivamente riferirsi ai criterî che sempre gli han giovato nello studio delle forme classiche di febbri intermittenti malariche.

*

È, ad esempio, un fatto, dal quale non si può non essere subito colpiti, quello della soppressione, almeno apparente, di ogni legge di proporzionalità tra la supposta causa (piccole amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue) e gli effetti: a reperto parassitario, riguardante il sangue circolante, *scarsissimo,* e solo rilevabile mediante le più insistenti ricerche, tanto che, coi comuni criterî, non sarebbe in alcun modo supponibile l'in-

sorgenza della febbre, vediamo non di rado corrispondere accessi di imponente intensità e tendenti ad aggravarsi. Viceversa, reperti discreti od anche abbondanti, possono vedersi in rapporto con attacchi febbrili di mediocre intensità e qualche volta anche tendenti a spegnersi spontaneamente in modo graduale. E non mancano i casi, nei quali par di dover ravvisare un rapporto proporzionale tra il reperto parassitario scarso, mediocre od abbondante, ed i relativi accessi lievi, di mediocre intensità, o gravi!

*

Da parte mia, non solo impressionante, ma causa di vera mortificazione fu quanto mi è avvenuto nei tentativi per sorprendere in atto la segmentazione delle amebe corrispondenti alle forme cliniche, sia di quotidiana che di terzana estivo-autunnali (le forme che per tali sono state descritte).

Giornate intere ho dedicato a siffatta ricerca, mediante esami continuati senza tregua a brevi intervalli! Ho ben potuto verificare le piccole modificazioni che, col succedersi delle ore e coll'avvicinarsi della febbre, si manifestano nelle piccole amebe; ho anche veduto come i globuli ospitanti le amebe, alquanto prima, nell'imminenza, durante le prime ore dell'accesso, presentino (in certa parte od in prevalenza) il noto aspetto d'insieme pel quale vennero chiamati globuli ottonati; ho infine anche assistito alla graduale diminuzione, fino alla completa scomparsa, nell'andamento degli accessi, delle piccole amebe, pigmentate o no, ed alla riapparizione successiva di amebe giovani. Ma ad onta di tutto questo riguardo a vere forme di segmentazione appartenenti al sangue circolante, nella grandissima maggioranza dei casi studiati nel modo che ho detto sopra, i reperti sono stati quasi assolutamente negativi! Ho dovuto per amore di esattezza usare questa formola restrittiva, per tener conto di due casi (fra gli 8 o 10 di cui ho seguìto il reperto microscopico coll'accennata ostinazione), nei quali, ad accesso inoltrato, mi fu dato scoprire 2 forme di segmentazione. Devo però soggiungere: 1.° che e l'uno e l'altro caso furono segnalati per le manifestazioni cliniche di eccezionale gravezza (forma veramente perniciosa) — 2.° che le stesse forme di segmentazione

avevano nel loro insieme qualche cosa di speciale, tanto che non potrei con assoluta certezza riferirle alle note segmentazioni endoglobulari, nel che starebbe la caratteristica della sporulazione [1] delle amebe estivo-autunnali. Per tutto questo, naturalmente si potrebbe fin d'ora sollevare qualche dubbio se l'accennato eccezionale reperto possa avere gran peso quale fondamento di una legge.

La mia mortificazione per la nessuna fortuna toccatami nella ricerca delle forme di segmentazione nel sangue tolto dal dito, in verità andò scemando quando, nel rileggere i lavori speciali sulle febbri estivo-autunnali, la mia attenzione venne più specialmente richiamata da punti come questo: « Noi abbiamo studiato rigorosamente molti casi di febbri estive intermittenti, a tipo quotidiano, estraendo il sangue di mezz' ora in mezz' ora, attorno all'inizio dell' accesso, *senza essere riusciti a trovare una forma di sporulazione,* mentre abbondavano le altre forme descritte » [2].

E altrove i punti seguenti: « si può dire che soltanto nelle infezioni gravi accade di trovare qualche rara sporulazione nel sangue del dito » [3]. « Nella grande maggioranza dei casi, anche continuando l'esame colla massima attenzione, molto tempo avanti, durante e molto tempo dopo il

---

(1) Pur sapendo che la parola *sporulazione* ad indicare il processo di riproduzione per segmentazione, è passata in uso anche fra i naturalisti più competenti (Leuckart, Bütschli, ecc.), io, nel riguardo medico, non so adottarla senza difficoltà, in quanto può ingenerare, anzi ha già qualche volta ingenerato, una deplorevole confusione. Infatti seguendo il concetto, che hanno comunemente i medici delle spore (concetto formatosi considerando le proprietà delle spore dei bacteri), si arrivò qualche volta a considerare i prodotti della segmentazione dei parassiti malarici quali vere forme durevoli. Per contrario le giovani forme risultanti dalla riproduzione per segmentazione dei parassiti malarici, assolutamente non hanno le proprietà biologiche delle spore durevoli; fra l'altro, ad esempio, lungi dall'essere dotate di particolare resistenza (come lo sono le dette spore), esse sono anzi le più sensibili all'azione delle sostanze parassiticide (vedi miei studi sull'azione della chinina). Per ciò, anche da questo punto di vista, la mia avversione ad usare identico nome per forme biologicamente tanto diverse, in quanto tale comunanza di nome può ingenerare confusione di idee, sembrami non del tutto ingiustificata.

(2) A. Celli ed E. Marchiafava. Sulle febbri malariche predominanti nell'estate e nell'autunno in Roma. Accademia Medica di Roma, 1889, pag. 4.

(3) L. c. pag. 6.

brivido, o, se questo manca, durante l'innalzamento della temperatura, non si vedono plasmodî in scissione » (¹).

Le quali dichiarazioni riassuntive sono, direi quasi, superate da quanto risulta dai documenti illustrativi. Rilevasi infatti dal minuzioso rapporto fatto su 10 casi da Marchiafava e Bignami, che in ben 160 sedute per l'esame del sangue, *due sole forme* di sporulazione gli autori hanno potuto registrare. Nella precedente descrizione di sette altri casi, con reperto di sole piccole amebe estivo-autunnali (complessivamente altri 80 esami di sangue), per uno solo di essi (e trattavasi di febbri esistenti, con brevi intervalli, da circa un mese) Celli e Marchiafava han segnato un reperto rappresentato da « qualche forma di sporulazione ». — Pure di un solo reperto « con alcune forme in scissione senza pigmento » in mezzo ad oltre 140 esami di sangue, gli stessi autori registrano per altra serie di 12 casi nei quali, per di più, non trattavasi delle sole piccole amebe, ma di queste e delle forme semilunari.

Nel riconsiderare questi lavori, trovai pure rimarchevoli ed adatti per smorzare l'impressione provata pe' miei insuccessi, altri brani come questo: « Ma se ordinariamente non è facile vedere la sporulazione nel sangue del dito, ciò non toglie che possa affermarsi che, in genere, essa si verifica attorno all'iniziare dell'accesso febbrile. Anche qualche ora prima che questo incominci, si vedono nel sangue del dito le forme coi granellini emoglobinici o neri e la loro presenza basta per far pronosticare *con tutta certezza* che si prepara un accesso di febbre » (²). Confermo, anche per osservazioni mie, quanto è qui detto, se non che devo osservare che qui non è più la sporulazione in atto, od evidentemente in via di sviluppo, che si considera come segno di vicina insorgenza della febbre; ma un altro segno che viene *interpretato* come indizio di vicina sporulazione. Ora, siccome questa, almeno di regola, non è direttamente verificata, ma solo supposta in base a conoscenze collaterali, così non senza fondamento si potè dire che per le amebe estivo-autunnali *circolanti nel sangue*, la sporulazione è piuttosto un'ipotesi che un fatto constatato.

(¹) E. MARCHIAFAVA e A. CELLI. Sulle febbri malariche predominanti nell'estate e nell'autunno in Roma. — Nota preventiva nella Riforma Medica del 13 settembre 1889.

(²) E. MARCHIAFAVA e A. CELLI. — Memoria estesa pag. 5.

*

Ma, come è risaputo, da questi stessi risultati si trae argomento per dire che la sporulazione delle amebe finamente pigmentate, le quali in precedenza dell'accesso e nelle prime ore di questo, trovansi nel sangue perifericamente circolante, non si compie nello stesso sangue circolante, sibbene negli organi interni (milza, fegato, cervello, ecc.). Accadrebbe precisamente che tutte le fome esistenti nel sangue, quando sono vicine a segmentarsi, s'arresterebbero nell'uno o nell'altro dei detti organi, per ivi compiere rapidamente nell'ultima fase del loro normale ciclo, quello della riproduzione.

Lascio da parte, pel momento, la questione di fatto, quale è posta nei lavori di Celli e Marchiafava (dallo studio della quale ad ogni modo risulta che su questo punto troppo scarsa è la documentazione dimostrativa) (1); pel momento pure lascio da parte le osservazioni mie. Malgrado ciò, riguardo al modo col quale venne sin qui posta la questione medesima, non posso a meno di osservare subito essere cosa ben singolare, che, mentre « la sporulazione è *sempre* endoglobulare e prima che il pa-

(1) Nei diarî assai dettagliati riguardanti i 19 casi di febbri estivo-autunnali illustrati da Celli e Marchiafava, nell'estesa e più volte citata memoria sono registrati tre esami per puntura splenica. Evidentemente, di queste tre osservazioni una sola potrebbe con fondamento esser presa in considerazione come argomento dimostrativo, ed è quella che riguarda la I serie di 7 casi riferiti quali esempi di febbri con reperto di sole piccole amebe. In questo esame, il reperto in questione figura colle seguenti parole: « *g*) Forme scarse endoglobulari in sporulazione ». -- Gli altri due reperti del sangue splenico, riguardanti, l'uno un caso tipico di febbri irregolari ed ostinatamente recidivanti, l'altro un caso di perniciosa soporosa, non possono aver peso nella questione, perchè alle piccole amebe erano associate le forme semilunari; nel reperto, poi, insieme a diverse altre forme, figurano anche i flagellati. — All'infuori di ciò, quell'unico reperto di *scarse forme in sporulazione*, per dimostrare un fatto di così capitale importanza com'è quello che le amebe circolanti s'arrestino in un dato istante negli organi interni per compiervi l'estrema fase del rapido loro ciclo, costituisce un argomento assolutamente troppo debole. Ma fossero pure molti i reperti di questo genere, sarebbe con ciò fornita la prova che le segmentazioni eventualmente verificate nella milza sono da riferirsi alle amebe che per 24 o 48 ore hanno circolato nel sangue?

rassita abbia invaso tutto il globulo rosso », il che dovrebbe creare per le amebe estivo-autunnali in via di segmentazione una condizione ben più favorevole alla loro persistenza nel sangue circolante che per le amebe della terzana e della quartana (le quali, viceversa, continuano a circolare anche quando la sostanza globulare venne parzialmente o completamente distrutta), all'opposto, quando starebbe per effettuarsi la segmentazione, le stesse amebe estivo-autunnali debbano tutte inesorabilmente arrestarsi nella rete vascolare degli organi interni!

Che la difficoltà di sorprendere la segmentazione nel sangue circolante costituisca una circostanza meritevole di considerazione, è dimostrata anche dallo studio posto da tutti quelli che si sono occupati dell' argomento, per dare del fatto una soddisfacente spiegazione. E si è particolarmente ricorso a « ragioni meccaniche per cui le forme adulte ed in scissione tendono ad accumularsi nella rete vasale di alcuni visceri » ed alla *rapidità* colla quale si svolgerebbe « la serie dei processi intimi per cui si compie la scissione »... Ma, se la sporulazione « è sempre endoglobulare », se tra le note caratteristiche dell' ameba estivo-autunnale figura per prima quella di essere la medesima « sempre più piccola che non l'ameba della comune terzana »; se di più i globuli rossi invasi dalle piccole amebe, in prossimità dell'accesso sono sempre più piccoli dei globuli rossi normali, non apparisce con quanto fondamento possa essere accampata la ragione meccanica. — D'altra parte, di fronte alla insistenza dei tentativi fatti, persino con esami ripetuti di mezz'ora in mezz'ora, per sorprendere la fase di segmentazione, che è la più facile a vedersi, anche la supposta rapidità del processo non può essere giudicata spiegazione del tutto soddisfacente.

L' insufficienza di queste spiegazioni non poteva non imporsi anche agli osservatori, che alle medesime han dato importanza. È per questo, che, ogni qual volta, si presenta la questione della sporulazione, nel rilevare le difficoltà di constatarne l' effettuazione nel sangue del dito, si sente la necessità di tener conto anche di altro coefficiente, e cioè del reperto delle autopsie nei casi di perniciosa mortale. È infatti noto, sopratutto per le stesse ricerche di Marchiafava, Celli, Guarnieri e Bignami, come nell'esame dei diversi organi degli individui morti di perniciosa, i vasi sanguigni degli organi medesimi, si possono trovare zeppi di globuli rossi contenenti parassiti a diverso stadio di sviluppo e con abbondanti

forme di segmentazione. Si può anzi dire, che siffatti reperti ormai costituiscono il principale fondamento della dottrina, che riferisce le così dette quotidiane e terzane estivo-autunnali al ciclo delle piccole amebe estivo-autunnali compientesi attorno alle 24 e 48 ore.

Ora, che nelle conoscenze sulla patogenesi dell'infezione malarica in genere e delle febbri estivo-autunnali in ispecie, quei reperti abbiano una importanza di primo ordine, è fuori di discussione; ma che nei reperti medesimi si debba ravvisare la dimostrazione del ciclo ora detto delle amebe, che, o scarse od abbondanti, circolano nel sangue della categoria di malarici di cui ora si parla, a mio giudizio non è cosa che si possa ammettere senza discussione; a me sembra, anzi, che, così argomentando, la questione venga precisamente spostata.

A costo di ripetizione, importa venga ben chiarito che, su questo punto, dagli stessi autori Celli, Marchiafava e Bignami, la questione viene posta esattamente nei termini seguenti, cioè: nello stesso modo che le febbri terzane e quartane classiche, secondo le leggi da me formulate, sono costantemente in rapporto col ciclo evolutivo di colonie amebe che si sviluppano entro i globuli rossi del sangue circolante, essendo l'insorgenza di ciascun accesso precisamente in rapporto colla fase riproduttiva del parassita, così le *quotidiane* e *terzane* estivo-autunnali devonsi riferire al ciclo delle corrispondenti piccole amebe estivo autunnali circolanti nel sangue « ciclo compientesi con regolarità di successione e di durata » nel periodo di 24 ore, le prime (ed anche in tempo più breve per le remittenti e le intermittenti con brevi apiressie) e 48 ore, le seconde. E quelle e queste, avrebbero poi la speciale caratteristica che dopo aver subìto nello stesso sangue circolante una serie di fine modificazioni, quando sta per insorgere l'accesso, si arresterebbero nel sistema vascolare di alcuni organi interni, per ivi compiere rapidamente la fase riproduttiva.

Se per le terzane vere e le quartane classiche, il fondamento della dottrina nella corrispondenza del ciclo parassitario col periodico ritorno degli accessi, è principalmente costituito dalla constatazione della fase di segmentazione attorno all'inizio della febbre, sembra naturale che per la dimostrazione nella corrispondente tesi rispetto alle febbri estivo-autunnali, condizione essenziale debba essere la verifica, non già delle forme di segmentazione entro gli organi, nei casi eccezionali con esito di morte

(il quale reperto cadaverico può, anzi deve avere altre interpretazioni), ma nel sangue circolante, sia che per il reperto microscopico-clinico delle amebe piccole fosse scarso od abbondante.

Questa dimostrazione è appunto quella che manca! Dalle stesse descrizioni degli osservatori che, per le amebe estivo-autunnali, ammettono come legge il rapido ciclo entro le 24 e 48, risulta, come vedemmo « che soltanto nelle forme più gravi accade di trovare qualche rara sporulazione » e che « in *molti casi* di febbri estive intermittenti a tipo quotidiano, estraendo il sangue di mezz'ora in mezz'ora attorno all'inizio dell'accesso, non si è riusciti a trovare che una *forma di sporulazione* mentre abbondano le altre forme ». Da ciò è derivata la necessità, insistentemente dichiarata, di ricostruire il ciclo « con osservazioni fatte su numerosi ammalati, tenendo conto, anche, *del reperto delle autopsie* ». Ma importa ripeterlo: il reperto delle autopsie, lungi dall'includere la prova del ciclo quotidiano o biduale, può anzi deve avere altra interpretazione!

Tutto questo concorre ad aggravare sempre più il dubbio che la dottrina del regolare ciclo entro 24 e 48 ore delle amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, sia piuttosto un'ipotesi che dottrina basata sui fatti realmente constatati.

Ora, se per le piccole amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, la segmentazione con scadenza al termine di 24 e 48 ore, dagli stessi sostenitori della dottrina è riconosciuta come fatto eccezionale, è giusto, è conforme alle rigorose esigenze della logica scientifica il voler mettere quale fondamento di una legge, ciò che in modo conclamato è rara eccezione?

*

Un altro punto, nel seguire questi studi, richiama presto la nostra attenzione. Fra le alterazioni che i globuli rossi e inclusivi parassiti, subiscono in prossimità dell'accesso, e che, anzi, valgono ad indicare la vicina insorgenza della febbre, ma che si possono verificare anche a processo febbrile più o meno inoltrato, la più notevole se non l'essenziale, è rappresentata da quella serie di piccole modificazioni, per l'insieme delle quali i globuli alberganti le amebe assumono lo speciale aspetto per

cui vennero chiamati globuli ottonati. A caratterizzare tale aspetto contribuiscono, da una parte il raggrinzamento della sostanza globulare, dall'altra lo speciale colore (d'oro vecchio) che assume l'emoglobina. — La verifica di tale reperto a poca distanza dall'accesso e ad accesso più o meno inoltrato, è, infatti, cosa ovvia, e si può anche facilmente convincersi che tale modificazione di regola in certo modo costituisce il segno precursore della scomparsa dei globuli contenenti le amebe a sviluppo più o meno inoltrato.

Però, su questo punto, importa venga notato, che sicuramente esporrebbesi a disinganni chi ai globuli ottonati volesse dare un valore assoluto quale segno diagnostico di imminente accesso febbrile. Io ho dovuto registrare casi nei quali, con un reperto o scarso o discretamente abbondante di piccole amebe endoglobulari, è completamente mancata la comparsa dei globuli ottonati, malgrado l'insorgenza, lo sviluppo fino all'acme e l'iniziata discesa dell'accesso; altri casi ho pur registrato nei quali questi elementi all'insorgenza della febbre rappresentavano una parte minima del reperto parassitario; ed altri ancora nei quali i globuli ottonati, veduti parecchie ore prima della febbre, non esistevano più quando questa comparve; infine, di alcuni casi ho pur preso nota nei quali s'ebbe il reperto di globuli ottonati solo quando la febbre era già bene sviluppata. Devesi inoltre tener conto dei casi, dei quali dovrò parlare in seguito, nei quali s'ebbero accessi febbrili malarici, essendo stato insistentemente negativo il reperto delle amebe endoglobulari circolanti.

Fatte queste restrizioni, devo ammettere che, ad ogni modo fra i dati ematologici, che possono far prevedere la vicina insorgenza della febbre, quello in discorso ha indiscutibilmente una notevole importanza, tanto più che pur troppo ora, per le febbri estivo-autunnali, nessun altro segno può far riscontro a quelli che si hanno nelle febbri intermittenti classiche, forniti dalle modificazioni cui vanno incontro i parassiti, che in quest'ultima categoria di febbri hanno sede prevalente e prevalentemente compiono il loro ciclo nel sangue circolante.

L'acquisto dell'aspetto ottonato dai globuli, che ospitano i parassiti accade o in modo rapido, così che talvolta, ad un dato punto dei successivi esami, il reperto specifico si direbbe esclusivamente costituito da globuli a quel modo alterati, oppure lento e graduale nel quale caso si hanno i reperti misti, con diversa proporzione delle varie forme.

Ciò sembra puramente in rapporto colla maggiore o minore corrispondenza d'età delle amebe.

Ma qual'è il significato ed il destino di questa speciale categoria di elementi?

Su questo punto v'ha un apparente accordo: tratterebbesi secondo le dichiarazioni degli osservatori, che primi han richiamato l'attenzione sul reperto, di globuli rossi necrotizzati e senz'altro destinati alla distruzione: sarebbe una particolare necrosi prodotta dal parassita, e la maggior virulenza delle amebe estivo-autunnali avrebbe una parte speciale nella provocazione della necrosi. Se non che, se vengono un po' analizzati i diversi giudizî, si trova che, non soltanto l'accordo non è cosi incontestabile, ma che esistono delle spiccate divergenze, le quali complicano la questione.

Per esempio, le più recenti affermazioni di Celli e Sanfelice sono tali da non lasciar dubbio, che i globuli ottonati sono destinati in *toto* alla distruzione; essi infatti così scrivono: « Marchiafava e Celli, fin dal 1885 hanno descritto nelle febbri gravi i così detti globuli rossi ottonati *coi quali muoiono dentro insieme i piccoli plasmodî con o senza pigmento* ». [1] Il quale giudizio coincide con quelli di Celli e Marchiafava: « Nei globuli rossi così ridotti nell'infezione malarica, si tratta proprio di una loro *atrofia mortale* ». Se non che, siffatto giudizio, che i globuli ottonati siano forme assolutamente morte e destinate, coll'inclusovi parassita, alla distruzione, non soltanto non è più così netto se si considera il contenuto degli ultimi studi di Marchiafava e Bignami; ma si può dire che osservazioni successive abbiano fatto sostanzialmente mutare a questi autori il giudizio primitivo. Infatti in parecchi punti dell'ultimo esteso lavoro sulle febbri estivo-autunnali, Marchiafava e Bignami si esprimono in modo da far ritenere che le amebe contenute nei globuli ottonati, siano capaci di sviluppo ulteriore, fino alla segmentazione: « le forme nelle quali la scissione è compiuta (tra l'altro, essi scrivono) si trovano sempre in globuli profondamente alterati se ne vedono in globuli raggrinzati ed ottonati...». Oltre

---

[1] A. Celli e F. Sanfelice. — Sui parassiti del globulo rosso nell'uomo e negli animali. — Annali dell'Ist. d'Igiene della Università di Roma. — Vol. I, 1891.

a ciò, nel diario dei casi di febbri estivo-autunnali illustrante la memoria e particolarmente nella serie dei casi riferiti alla terzana estiva, si direbbe che l'indicazione di amebe in globuli ottonati ormai sia diventata sinonimo di forme mature ed in procinto di segmentarsi.

Rispetto alle conoscenze sulla patogenesi delle febbri malariche estivo-autunnali, queste osservazioni non sono certamente oziose. Infatti, o è vero il primo modo di considerare i globuli ottonati, e allora, siccome nei molti casi con scarso od anche scarsissimo reperto di piccole amebe endoglobulari è già difficile la spiegazione dei forti accessi, questa diventerebbe ancora più difficile, perchè la massima parte delle forme parassitarie non potrebbe aver parte nella genesi del processo febbrile. Oppure è giusto il secondo modo di considerare i globuli ottonati, e allora è chiaro che il reperto per sè dovrebbe essere preso in maggiore considerazione. La questione sarebbe ancora più intricata nei casi nei quali tutto il reperto è rappresentato dalle forme ottonate, anzi allora si presenterebbe senz'altro la necessità di pensare ad altro coefficiente.

*

V'ha ancora un punto, il quale, sebbene non riguardi che un minuto dettaglio, tuttavia credo meriti certa considerazione, in quanto che, alla sua volta include un'incognita collegantesi con quella, che concerne la questione generale. Voglio qui riferirmi e alla comparsa nel sangue circolante del pigmento elaborato dai parassiti, prima unito a questi, ma che, poi, in conseguenza della effettuantesi segmentazione e dei corrispondenti fenomeni fagocitari da parte dei globuli bianchi diventa libero, colla forma dei caratteristici blocchi.

Anche su questo punto, nelle febbri estivo-autunnali i fatti si svolgono con leggi così diverse, rispetto a quelli che si conoscono per le febbri intermittenti classiche, da risultarne anche da ciò una spiccata nota differenziale tra quelle febbri e queste.

Nelle comuni febbri intermittenti, i fenonemi fagocitari, da parte dei globuli bianchi del sangue circolante rispetto al pigmento ed agli stessi parassiti, vennero da me riconosciuti subordinati a leggi abbastanza deter-

minate, tanto che, di esse tenendo conto, detti fenomeni si possono con sicurezza verificare in determinati periodi e con successioni, che sono alla loro volta caratteristiche.

In queste febbri, la comparsa, nel sangue del dito, di globuli bianchi che hanno inglobato i noti blocchi di pigmento, suole incominciare coll'insorgere dell'accesso, farsi più spiccata 3, 4 ore da tale insorgenza, terminare, con graduale decrescenza, alcune ore dopo la fine dell'accesso sebbene anche di poi si verifichino fatti, che rappresentano il seguito dello stesso processo (progressiva dissoluzione dei blocchi di pigmento, fino alla loro riduzione in finissimi granuli e completa scomparsa); dopo 10-12 ore, compiuta la distruzione dei materiali inglobati, le forme fagocitarie spariscono, per ripresentarsi poi, destinati a subire identica evoluzione, col successivo accesso. — Quando s' abbia un concetto esatto del processo patogenico, che nelle quartane e terzane vere ha il principale suo svolgimento nel sangue circolante, si può facilmente comprendere come debba esistere, e di fatto esista, un rapporto proporzionale tra la quantità delle masse pigmentate che compariscono nel sangue in determinati periodi e l'abbondanza delle maturanti forme parassitarie prima verificata.

Nelle febbri estivo-autunnali la comparsa del pigmento nel sangue circolante o dei globuli bianchi pigmentiferi, in apparenza, ha luogo senza leggi determinate, verificandosi che detti elementi, insieme alle altre forme caratterizzanti il reperto, sono ora scarsi ora abbondanti, senza che si possa dire con sicurezza a quale altro processo siffatte oscillazioni siano subordinate. Però, una continuata ed attenta osservazione fa presto accorti che le oscillazioni medesime non sono così irregolari come era sembrato da prima, ma che anche in questo vi sono certe leggi. Poichè in proposito io non potrei che confermare le diligenti osservazioni di Bastianelli [1], qui riassumerò, colle stesse sue parole, la sua descrizione: « Nelle febbri malariche primaverili, l'apparire di leucociti pigmentati nel sangue, ha luogo nella forma e con la legge stabilita dal Golgi: in queste febbri, sempre poco gravi, e che non divengono mai perniciose, la quantità dei leucociti pigmentali è scarsa... Nelle febbri del gruppo estivo-autunnale,

---

(1) G. BASTIANELLI. I leucociti nell'infezione malarica. — Acc. Med. di Roma, 1892, pag. 6-7.

prodotte dai parassiti capaci di determinare forme perniciose (quotidiana di Marchiafava e Celli, terzana estiva di Marchiafava e Bignami) si vedono alcune differenze nel modo con cui nel sangue circolante si possono osservare i fenomeni della fagocitosi. Di regola, anche in questo gruppo di febbri il processo fagocitario prevale in corrispondenza della sporulazione dei parassiti; ma nelle infezioni più gravi e nelle perniciose, il reperto dei leucociti pigmentati non presenta tale uniformità da permettere sempre, di per sè solo, di stabilire il periodo dell'accesso, come può farsi, conforme ha rilevato Golgi, nelle febbri primaverili. I leucociti pigmentati appaiono all' inizio dell'accesso; nelle prime ore sono piuttosto scarsi, ma se ne trovano anche quando è assai difficile trovare forme parassitarie; fatto che per la terzana estiva non è infrequente...; nelle ore successive, i leucociti pigmentati aumentano e raggiungono il massimo; a volte, al momento della elevazione precritica, altre volte durante la crisi o nelle prime ore dell'apiressia... In alcuni casi, la quantità dei leucociti pigmentati presenta due massimi; uno poco dopo l' invasione, l'altro al momento dell'elevazione precritica. Nelle ore dell'apiressia altro materiale forniscono ai fagociti i globuli rossi invasi, i quali muoiono precocemente per raggrinzamento (globuli rossi ottonati), necrosi che può aver luogo in tutte le fasi della vita parassitaria, dalla fase ameboide fino a quella del corpo con blocchetto centrale, e quindi in tutte le ore che intercedono tra un attacco all'altro ».

Io credo meritino di essere in modo più particolare rilevate alcune circostanze, le quali per chi s'accinga a questo studio coi criteri, che valgono per le comuni febbri terzane e quartane, non possono non riescire inesplicabili. Noto, ad esempio, il caso abbastanza frequente di *abbondante* invasione di blocchi di pigmento (entro i leucociti) mentre *scarsissimo* o quasi *negativo* era il reperto di piccole amebe endoglobulari, e talvolta quando quelle verificate appartenevano alla categoria delle non pigmentate! noto la irregolare recrudescenza nell' invasione di leucociti pigmentiferi, specialmente verificantesi negli accessi prolungati, senza che di ciò veggasi un rapporto benchè minimo cogli altri fatti che svolgonsi nel sangue; noto ancora la stessa recrudescenza, di cui fa parola Bastianelli, in corrispondenza della pseudocrisi od anche della crisi, parimenti senza spiegazione da parte delle altre vicende del sangue. Infine, ancora una volta rilevo come tutto questo sia in opposizione con quanto si osserva nelle febbri terzane e quartane classiche.

Le circostanze qui accennate, anche pel riflesso che hanno sulla questione della genesi del pigmento nell'infezione malarica, dovevano necessariamente richiamare l'attenzione degli studiosi, che della malaria di Roma hanno fatto speciale oggetto delle loro ricerche; infatti non soltanto vennero considerati, ma se ne volle dare una spiegazione all'uopo mettendo in campo una nuova dottrina sulla genesi del pigmento melanico della malaria; si ammise cioè « che, oltre alla genesi parassitaria del pigmento dentro i globuli rossi, ve ne sia un'altra entro i globuli bianchi a spese de' globuli rossi profondamente e rapidamente alterati dalla invasione parassitaria (globuli ottonati) » (1). È però vero che questa nuova idea sulla genesi della melanina malarica, è sorta, non come conseguenza della verifica della rapida ed abbondante invasione, altrimenti inesplicabile, di leucociti pigmentiferi, che frequentemente ha luogo nelle febbri estivo-autunnali, ma dall'aver incontrato molti globuli ottonati inclusi nelle cellule bianche ed osservato come molti di tali globuli ottonati inclusi « si presentano di colore che va dal giallo oscuro al rugginoso e al nero ». Ad ogni modo, questa eccezionale genesi della melanina malarica, genesi da aggiungersi a quella che, in ogni febbre malarica, può essere verificata per opera delle amebe endoglobulari, che col loro ricambio nutritivo direttamente trasformano l'emoglobina in melanina, a noi si presenta come un'ipotesi di cui è troppo scarsa la documentazione dimostrativa.

Per mio conto, mentre pur rilevo la difficoltà di spiegare i dati in questione, credo preferibile astenermi dal voler ad ogni costo escogitare una interpretazione, in attesa che, ulteriori dati permettano di darne una, che meglio corrisponda con quanto, intorno alla genesi della melanina, è ormai sicura conoscenza. Il quale giudizio speciale, per me si collega colla questione generale sulla patogenesi delle febbri estivo-autunnali.

*

Finalmente, benchè mi sia proposto di non occuparmi direttamente della parte strettamente clinica della questione, poichè devo qui dar conto

(1) A. Celli ed E. Marchiafava. Sulle febbri malariche predominanti nell'estate e nell'autunno in Roma. — Accademia Medica di Roma, 1889.

delle mie impressioni, come non potrei non toccare dell' impressione complessiva da me riportata nell'assistere al decorso, con tanta frequenza così grave e che, non di rado, così fatalmente tende ad aggravarsi, malgrado la cura specifica applicata nel modo più pronto, più energico e più insistente? — Alcuni di questi casi si presentano con tale andamento da far dubitare se la chinina realmente possegga una specifica azione antiparassitaria, mentre viceversa, in terapeutica difficilmente può essere riconosciuta un'azione meglio accertata di questa!

Ora, se d'altra parte ricordasi l'azione, di solito così energica e pronta, da tale farmaco spiegata sulle febbri malariche comuni, la cui patogenesi parassitaria prevalentemente si svolge nel sangue circolante; se tiensi conto del modo col quale le amebe malariche della quartana e terzana sentono l'azione della chinina nelle diverse fasi del loro ciclo e precisamente che le forme giovani, nascenti, sono le più accessibili all'azione parassiticida del farmaco (v. in proposito le speciali mie ricerche); se pure tiensi conto del tempo richiesto dalla chinina per la sua completa eliminazione dall'organismo, lungi dal poter supporre la singolare resistenza che le così dette quotidiane o terzane estivo-autunnali oppongono alla chinina, si sarebbe anzi indotti ad ammettere un fatto precisamente opposto, e cioè che particolarmente le quotidiane vere dovrebbero essere le forme più facilmente accessibili all'azione del farmaco antimalarico.

Infatti, se la causa della febbre è rappresentata dalle piccole amebe endoglobulari circolanti nel sangue e riproducentisi entro il breve periodo di 24 ore, è evidente che in queste febbri si potrebbe sempre avere la certezza che la chinina somministrata in un periodo qualsiasi, per la sua persistenza nell'organismo, potrebbe sempre essere in grado di sorprendere i parassiti nel loro stadio di forme giovani nascenti e di ucciderli. Ma poichè i fatti si svolgono in modo precisamente opposto, risultando dall'esperienza clinica che non di rado anche le maggiori dosi di chinina non riescono ad impedire gli accessi, nè a far argine alla nuova invasione di giovani amebe, è evidente che, mentre da ciò viene rinforzato il dubbio sulla ammissibilità della dottrina, il cui perno è rappresentato dal ciclo rapido o rapidissimo delle amebe estivo-autunnali circolanti, d'altra parte il fatto medesimo fa sentire la necessità di pensare alla possibile esistenza di altre speciali condizioni, forse in parte anatomiche, che finora si sono sottratte alle nostre indagini e per le quali i parassiti delle febbri estivo-

autunnali per avventura si trovino più o meno al coperto dall'azione dello specifico farmaco antimalarico.

IV.

A questo punto, di fronte alle osservazioni dubitative sin qui messe in campo, giustamente si potrebbero a me contrapporre le stesse mie parole, e cioè: che nelle illazioni scientifiche, ben più di quanto può sembrare argomentazione dottrinale strettamente logica, devesi tener conto dei fatti constatati. Veramente, è appunto sulla esattezza e più giusta interpretazione dei fatti, che a me parve necessaria qualche osservazione; ad ogni modo mi sono affrettato a fare a me stesso il rimarco, perchè ormai mi sospinge la necessità di portare la questione nel terreno dell'osservazione diretta.

Del resto, l'unica deduzione che io mi son permesso di trarre da quanto precede, può essere ridotto alla formola esprimente il giudizio cui, per suo conto, è già pervenuta la clinica e cioè « *che non ancora tutta è nota la dottrina del processo nosogenico delle febbri malariche* ». Infatti, da qualunque lato si prenda a considerare la questione, questo in prima linea apparisce evidente, e cioè che tra le febbri intermittenti classiche (terzane e quartane e loro combinazioni) e le così dette febbri estivo-autunnali, esiste una differenza ben più fondamentale di quella rappresentata dal diverso ciclo del parassita, che in questa e quella categoria di febbri esiste nel sangue circolante. A priori è lecito supporre che le differenze siano molteplici e di varia natura: che, ad esempio, possa trattarsi di differenza nella sede anatomica del parassita; di differenze nelle condizioni locali, istologiche, nelle quali il parassita medesimo è obbligato a vivere; è lecito pur anche supporre siano in giuoco differenze nelle varie proprietà biologiche, fra le quali proprietà ben possiamo ammettere abbia una importante parte anche la speciale virulenza; certo è, però, che, quest'ultima differenza, da sola, non potrebbe dare una soddisfacente spiegazione delle tanto fondamentali differenze di processo esistenti fra le due categorie di febbri malariche.

Per vie diverse si è dunque giunti alla conclusione che la dottrina

del regolare ciclo entro 24-48 ore delle amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, sia piuttosto una ipotesi, che una dottrina basata sui fatti realmente constatati. Da ciò la necessità di nuove ricerche, alle quali fossero di guida non meno le vedute cliniche più severe, che i scrupolosi criteri di Laboratorio. Ebbene, dopo avere da vicino studiato i fatti e nel riguardo clinico e nel riguardo microscopico; dopo aver avuto l'opportunità di fare in alcuni casi anche il riscontro anatomo-patologico, credo d'essere arrivato alla verifica di una serie di dati, i quali sebbene abbiano, per ora, carattere frammentario, epperò sieno ancora ben lontani dal permettere una dottrina in tutto soddisfacente sulla patogenesi delle febbri estivo-autunnali, tuttavia a me sembra costringano a dare all' interpretazione patogenica, di cui si discute un orientamento molto diverso da quello sin qui seguito.

Nell'andamento di questo studio dovetti presto convincermi che la questione della interpretazione patogenica delle febbri estivo-autunnali venne, in certo modo, pregiudicata dalle precedenti conoscenze intorno alla patogenesi delle febbri intermittenti malariche comuni. — Siffatte conoscenze, che indiscutibilmente figurano fra quanto di meglio accertato e di più preciso possiede la patologia e la clinica, evidentemente han fatto eccedere nel dare importanza ai fatti che, anche nelle febbri estivo-autunnali, si svolgono nel sangue. Da una parte, sforzando la interpretazione, dall'altro trascurando o non adeguatamente apprezzando taluni reperti, si volle ad ogni costo pur trovare nel sangue circolante e precisamente nei fatti parassitologici in esso svolgentisi, la spiegazione patogenica del quadro clinico così speciale delle stesse febbri estivo-autunnali.

Da ciò la dottrina del ciclo quotidiano o biduale delle amebe endoglobulari vedute nel sangue circolante anche nelle febbri in questione.

Ma, come ho detto, se l'occhio clinico non può acconciarsi a questa interpretazione, perchè lo studio degli ammalati ha dimostrato che i fatti, che in essi si svolgono, non possono che forzatamente venire subordinati al supposto ciclo, tanto meno il patologo — abituato a vedere come nello svolgersi dei fenomeni biologici cause ed effetti si succedono con determinate leggi di proporzionalità — poteva adattarsi ad una posizione nella quale la contraddizione nella successione dei fatti apparisce quasi legge.

Finalmente eccoti in concreto e nella forma più riassuntiva possibile i fatti, quali si sono presentati nello studio, che di essi ho compiuto nel tuo Istituto.

*

Oggetto delle mie osservazioni furono i numerosi casi di così detta febbre estivo-autunnale, che furono accolti nei comparti diretti dal chiarissimo prof. Rossoni durante il luglio ed il settembre u. s. Tra i molti, ho potuto studiare le forme cliniche più svariate, cioè febbri primitive, febbri recidive, forme piuttosto lievi o mediocri, forme gravissime, perniciose. Con certa preferenza io ho rivolta la mia attenzione ai casi meno gravi e meno irregolari, giudicando che in questi sarebbe stato più facile tenere dietro allo sviluppo del parassita in corrispondenza delle diverse manifestazioni cliniche e dei diversi periodi febbrili.

Sempre convinto che la ragione dei fatti debba emergere, non da raffronti di casi molteplici, ma dalla successione dei fenomeni svolgentisi nei singoli soggetti, più che di osservare un numero grande di ammalati, ho procurato di seguire attentamente i singoli casi, cercando in ciascuno dei medesimi il nesso tra i sintomi clinici ed i reperti parassitologici.

*

Il modo col quale, nelle febbri estivo-autunnali, i fatti si presentano, costringe ad ammettere:

1.° che, a differenza di quanto accade nelle intermittenti classiche — terzane, quartane e loro combinazioni — nelle febbri estivo-autunnali i reperti parassitologici del sangue circolante (essenzialmente dati delle piccole amebe estivo-autunnali), non rappresentano altro che un indice non necessario, sebbene quasi costante, di questo speciale gruppo di febbri malariche; le piccole amebe circolanti nulla hanno a che fare colla patogenesi del processo febbrile: esse non sono che la prima fase di uno sviluppo ben più lungo, di durata non determinabile.

2.° che l'intero processo non si svolge nel sangue circolante, ma negli organi interni. È negli organi interni che speciali forme di parassiti malarici compiono le diverse fasi del loro sviluppo.

3.° che la dottrina fin qui data del ciclo evolutivo quotidiano o biduale delle piccole amebe estivo-autunnali circolanti nel sangue, non trova appoggio nei fatti da me osservati; perciò credo non giustificata la classificazione che, in base al criterio parassitario-ematologico, vorrebbe ammettere delle febbri quotidiane vere (estivo-autunnali) e delle terzane estivo-autunnali o maligne, diverse dalle terzane classiche.

4.° che qualsiasi classificazione di queste febbri sulla base dei reperti parassitologici, per ora non può essere data con sicuro fondamento.

Queste affermazioni sono troppo gravi perchè io non senta la necessità di avvalorarle coi dati risultanti da questi miei studi.

Ma innanzi tutto devo arrestarmi davanti al dubbio che, a priori, tu possa trovare eccessivamente azzardata, da parte di uno studioso di laboratorio, l'affermazione secondo la quale le **amebe circolanti nel sangue dei malarici estivi rappresentino soltanto un indice accidentale non necessario di questo speciale gruppo di febbri malariche.** Prima di toccare i fatti, mi è facile rispondere, che quanto è qui affermato, lungi dal non avere riscontro, trova invece larga corrispondenza in parecchi altri casi assai conosciuti nella patologia. È cosa ben nota, infatti, che nelle anemie perniciose progressive, nelle comuni anemie gravi e nelle leucemie, il midollo delle ossa e la milza contengono in grandi quantità globuli rossi nucleati; tuttavia è solo per rara eccezione che elementi siffatti si trovano nel sangue circolante: allorchè esistono, devonsi annoverare nella serie dei dati, che caratterizzano il quadro dell'anemia, ma se mancano, non viene meno per questo giudizio diagnostico sull' esistenza dello stato anemico. Nella stessa anemia consecutiva all'infezione malarica, a me è avvenuto di trovare nella milza e nel midollo delle ossa enorme quantità di globuli rossi nucleati, ma essi stavano fissi, e solo come rarissima eccezione ed in numero estremamente scarso, si presentavano nel sangue circolante. Altra corrispondenza si osserva in altri reperti, pure assai noti, riguardanti i globuli bianchi: quale esempio

ricordo le osservazioni di Ehrlich, di Müller e Rieder ecc., dalle quali risulta, che, nella leucemia, si possono eccezionalmente trovare nel sangue certi leucociti, i quali ordinariamente stanno fissi nel midollo delle ossa.

Anche l'altra mia affermazione di carattere generale, sulla possibilità di reperti negativi nel sangue circolante, pure richiede qualche considerazione:

Tu pel primo, e fino ad ora unico, hai affermata tale possibilità riguardo ai primi giorni della malattia: ed io ho già forse dichiarato che, sotto l'influenza degli studi fatti sulle forme comuni di febbri intermittenti, questa tua affermazione venne da me accolta con diffidenza: parvemi perfino che essa derivasse soltanto da osservazioni fatte con non sufficiente insistenza. Devo ora dichiarare che quella tua affermazione, a mio giudizio, trova appoggio, non soltanto nel concetto dottrinale ch' io dovetti farmi delle febbri estivo-autunnali, ma anche nell' osservazione di alcuni casi.

Indipendentemente da queste verifiche, ammesso il concetto che il parassita delle febbri estivo-autunnali compia le sue fasi di sviluppo entro gli organi interni, non vi è più ragione per ammettere, in modo assoluto, la necessità che il parassita stesso compia qualcuna delle sue fasi, e sopratutto le iniziali, nel sangue circolante. Potranno eventualmente, i suoi rappresentanti (le amebe giovani) passare nel sangue circolante, ma, tenendo conto dell'osservazione precedente dei globuli rossi nucleati, si comprende come anche questo passaggio di giovani amebe non sia niente affatto indispensabile. In ogni caso, la presenza o la mancanza, la quantità o grande o piccola delle stesse giovani amebe nel sangue circolante, sarà un fatto accidentale. Come da ciò possa bensì derivare un concetto diagnostico dell'esistenza dell'infezione malarica, ma non la misura della gravità dell'infezione, di leggieri si comprende. Questo modo di vedere, infine, ci fornisce la chiave per spiegare le contraddizioni, da me insistentemente rilevate, tra i reperti ematologici e le manifestazioni cliniche.

Dovrei qui forse meglio spiegare anche il senso dell'espressione da me adoperata, che le amebe circolanti nulla hanno a che fare col processo febbrile. Ma si intende che, con tale espressione, io ho voluto affermare soltanto che il processo febbrile non è essenzialmente legato allo sviluppo delle anzidette amebe circolanti. Il che, in altri termini, vuol dire che io non entro nella questione se una parte di queste amebe possa,

in qualche momento dello sviluppo, arrestarsi negli organi interni, per ivi seguitare la loro evoluzione ulteriore fino alla maturazione, oppure se queste amebe circolanti siano destinate a perire, essendo il processo febbrile esclusivamente legato al ciclo delle amebe, che compiono il loro sviluppo sempre fisse negli organi interni.

*

L'intero processo, ho detto, non si svolge nel sangue circolante, ma negli organi interni.

Giustamente tu potresti qui obiettare, che se questa affermazione corrisponde al vero, dovremmo pure aspettarci che negli organi interni si possa riscontrare, non una sola fase di sviluppo, ma, a periodi opportuni, tutte quelle forme, che rappresentano l' intero ciclo del parassita, dall'origine al processo di riproduzione.

Questo è precisamente quanto può essere verificato in ciascun ammalato qualora le osservazioni vengano eseguite colla necessaria successione e con determinate modalità; ed è appunto di questa ricerca, che io mi sono prevalentemente occupato in questo periodo, valendomi di opportuni raffronti fra i reperti del sangue circolante, tolto dal dito, e quelli del materiale estratto dalla milza, mediante metodiche punture.

Forse a te potrà recare sorpresa il sentire come il fondamento del mio studio sia rappresentato da un metodo che con tanta insistenza è stato già adoperato allo stesso scopo da altri egregi studiosi. Non spetta a me lo spiegare il perchè delle differenze di risultato: io potrei solo osservare che ebbero certo qualche parte talune modalità di tecnica suggerite dalla pratica di laboratorio.

Con queste osservazioni io ho adunque verificato che, in qualunque periodo sia fatto l'esame del contenuto splenico (inizio dell'apiressia, apiressia avanzata, imminenza dell'accesso, accesso avanzato, defervescenza), si ha constantemente un reperto positivo riguardo alla presenza di parassiti, colla differenza però, che nei diversi periodi, i parassiti medesimi si riscontrano in diversa fase.

Come risulta dai tanto numerosi e diligenti studi degli osservatori, che di questo argomento si occuparono in modo particolare, il caratte-

ristico reperto parassitologico del sangue circolante nelle febbri estivo-autunnali è rappresentato dalle piccole amebe endoglobulari non pigmentate o munite di pochissimi fini granuli pigmentali, amebe talora immobili a forma di cerchio, talora dotate di più o meno vivace movimento ameboide. Son note inoltre le poche modificazioni che subiscono tali amebe nei diversi periodi del processo febbrile, ed è pur risaputo che il sangue caratteristico foriero del prossimo accesso febbrile, si ritiene dato dal riunirsi dei granuli pigmentali in un blocchettino unico nel corpo del parassita, mentre il globulo assume quell'aspetto che si dice ottonato. È a questo punto che i globuli parassitari si fisserebbero negli organi interni per ivi compiere rapidamente la fase riproduttiva (così detta sporulazione).

Mentre sullo speciale significato e sulla costanza dei così detti globuli ottonati, mi riferisco alle riserve e restrizioni precedentemente fatte, riguardo al reperto complessivo costituito dalle amebe endoglobulari circolanti, devo affermare che tutte le particolarità sin qui descritte intorno al reperto medesimo, caratterizzano solo la **prima fase della vita del parassita**; ciò affermo, lasciando, come già ho detto, insoluta la questione se sieno le stesse amebe circolanti destinate ad ulteriore sviluppo, oppure se questo ulteriore sviluppo riguardi prevalentemente od essenzialmente le amebe, che già hanno sede negli organi interni. Infatti, qualunque sia stato il quantitativo reperto parassitario del sangue circolante, nella milza si possono riscontrare, oltre le forme in tutto corrispondenti a quelle circolanti, anche forme di sviluppo ulteriore più o meno avanzato: si vedono cioè forme le quali, cominciando dalle sopraccennate amebe piccole con blocchettino di pigmento, vanno con graduale successione, fino alla invasione completa del globulo ed al processo di riproduzione che descriverò in appresso. È notevole che, mentre la presenza del noto blocchettino centrale, per analogia con quanto si verifica nei parassiti della terzana e della quartana, venne fin qui considerata come espressione di maturazione e di imminente riproduzione, viceversa, in questa fase ulteriore di sviluppo interno, il parassita, pur essendo molto lontano della maturazione, mantiene sempre il suo pigmento in forma di unico blocchetto, che va gradatamente aumentando fino ad un volume relativamente assai grande. (Dico questo in generale, perchè devo fare una riserva per talune forme, nelle quali mi fu dato di osservare l'avviarsi della riproduzione, mentre il pigmento era ancora sparso in granuli disseminati).

In tali fasi avanzate di sviluppo (compientisi negli organi interni), e particolarmente nel processo di riproduzione, esistono a mio giudizio non poche differenze, la cui designazione più precisa mi sembra per ora prematura. Mentre alcune sono regolarissime, tanto che si potrebbero paragonare alle dette forme di scissione della terzana e della quartana, altre, invece, molto si allontanano delle forme sin qui descritte e disegnate.

Considerando complessivamente i diversi stadî di sviluppo, parmi di potere distinguere per ora le seguenti tre fasi:

1ª Fase, rappresentata dalle giovani amebe senza pigmento o provviste di qualche granellino, con tutte le modificazioni, quali si veggono descritte e disegnate per le amebe ordinariamente circolanti nel sangue.

2ª Fase, rappresentata dalle piccole amebe col blocchetto centrale (comunemente considerato come segno di segmentazione) fino alla più o meno avanzata invasione del globulo rosso, talora con completa distruzione dell'emoglobina, talora con persistenza di un residuo di essa.

Questa seconda fase certo richiede per svolgersi un rilevante periodo di tempo. Basta considerare che dai piccoli parassiti grossi $^1/_5$ del globulo rosso (prima fase che si svolge nel sangue circolante), si arriva a forme che hanno distrutto quasi interamente il globulo ospite. Quale sia precisamente il tempo necessario al compiersi di questo secondo stadio, non oserei per ora precisarlo e neppure voglio mettere in campo le supposizioni che si presentano verosimili: certo è che, se si argomenta dal tempo impiegato nella prima fase, si potrebbe dire, almeno, che il tempo necessario per la seconda dovrebbe essere anche più lungo. Riguardo a questa fase, dovrò fare più oltre alcune considerazioni suggerite dai noti reperti riscontrati nelle perniciose.

3ª Fase, rappresentata dai parassiti (con sviluppo endoglobulare avanzato o liberi) in diversa guisa modificati per l'ulteriore sviluppo e sopratutto pei processi di riproduzione.

Ciò che in modo speciale caratterizza questa fase, è la molteplicità e la irregolarità delle forme: ed è anche per questo che i dati relativi alla fase medesima sono tuttora molto incompleti e meritano studi ulteriori, così nel rapporto morfologico come in quello biologico. Per ora, mentre mi prefiggo di tornare su questo argomento con una più completa descrizione, credo di poter dire che nel processo riproduttivo si possono fare le seguenti distinzioni:

a) Una riproduzione che potrebbe esattamente dirsi per segmentazione totale e che accade con una regolarità di fasi e di forme, che ha un riscontro abbastanza esatto con quanto si osserva nelle febbri intermittenti classiche. Malgrado questa regolarità di svolgimento, le forme che ne risultano, sopratutto riguardo alla grandezza, sono ancora caratterizzate da una relativa varietà. Nello stesso caso, massime nelle infezioni gravi, accanto a forme piccole e corrispondenti a quelle delle regolari segmentazioni descritte come compimento del ciclo quotidiano o terzanario estivo-autunnale e nei casi di perniciosa, si possono trovare forme eccezionalmente grandi: ne ho vedute e disegnate di assai grandi (assai più dei globuli rossi) e che contenevano approssimativamente da 40 a 50 parassiti giovani. In molti casi, invece, vi ha grande uniformità anche nella grandezza dei parassiti.

b) Una riproduzione, la quale accenna ad un processo di endogenesi, per un interno differenziamento del protoplasma, e che si svolge in modo da risultarne, alla periferia della forma parassitaria, uno strato di sostanza a guisa di membrana. Da questo processo risultano forme, diverse per aspetto e per grandezza, d'apparenza cistica, contenenti da due a 8-10-12 corpiccioli a contorno bene spiccato di solito irregolarmente disposti intorno ad un blocco pigmentale.

c) Credo infine di poter riferire a forme di sviluppo avanzato e successivamente di riproduzione, sebbene con riserva, sentendomi ancora lontano dalla possibilità di precisarne la biologia, taluni particolari corpi di grandezza molto variabile, alcuni più piccoli dei globuli rossi, fino ad un terzo circa, altri di diametro pressochè uguale, altri di diametro anche maggiore; tali corpi sono costituiti da protoplasma omogeneo, anzi ialino e includono sempre un corpo pigmentale. Hanno tali corpi contorno irregolare spesso spiccatamente bernoccoluto o moriforme, e sono capaci di cambiare di forma. Sembra che essi possano arrivare alla riproduzione con modalità diverse.

A questo punto, devo fare un'osservazione a proposito dei noti e così caratteristici reperti di forme di segmentazione negli organi interni dei casi mortali di perniciosa, ai quali reperti, com'è pur noto, s'è attribuito il valore di coefficiente indispensabile per la dimostrazione del ciclo quotidiano o biduale delle amebe estivo-autunnali. Da quanto ho precedentemente esposto già risulta come, anche in linea puramente dottrinale,

anzichè trovare fondata quest'argomentazione, io dovetti giudicare essa non si basasse che sopra una ipotesi e pur questa non abbastanza giustificata. Se nel sangue circolante mancano affatto le forme di segmentazione o non vi si trovano che per rara eccezione, come può ammettersi che, trasportandoci senz'altro nel campo anatomo-patologico, entrino addirittura in linea quali argomenti dimostrativi i reperti cadaverici, senza che si noti una differenza a seconda che l'esame venga fatto molte ore o quasi immediatamente dopo la morte? A me sembra che, non meno in linea puramente dottrinale che in linea pratica, siffatti reperti rappresentino piuttosto una prova contraria dell'asserito ciclo quotidiano o biduale, e cioè che essi valgano precisamente a dimostrare che quelle forme di riproduzione si rinvengono negli organi, perchè là stanno fisse, per compiervi l'intero ciclo. Se anche questa interpretazione fino ad ora poteva dirsi ipotetica, per quanto la più verosimile fra le ipotesi possibili, credo non abbia più tal carattere dopo i dati di fatto, di cui ho dato conto nelle precedenti righe.

Converrà in proposito considerare che quel reperto anatomo-patologico, così come venne finora presentato, sarebbe un anello staccato nella successione dei fatti: verificherebbesi un vero salto dai fatti che si svolgono nel sangue circolante, ove non si trovano che le fasi iniziali dello sviluppo delle amebe, alle forme di riproduzione che, in quantità spesso enorme, si riscontrano negli organi interni. E devesi ancora ben rilevare che queste abbondanti forme di segmentazione entro gli organi, non sono qualche cosa di speciale dei casi di perniciosa, ma reperto costante e che ha un perfetto riscontro (a parte la diversa quantità) con quanto è dato verificare in ogni caso di febbre estivo-autunnale, purchè la osservazione venga eseguita colle volute condizioni. Ma, più che a tutto questo, si deve aver riguardo al fatto, qui messo in sodo, che mediante indagini opportunamente condotte si può stabilire la completa continuità di successione dalle forme iniziali — le piccole amebe endoglobulari circolanti — alle forme di medio (già sicuramente spettanti agli organi interni) e forme di avanzato sviluppo, comprese le fasi di riproduzione: « in ogni caso, ho precedentemente dichiarato, l'esame del contenuto splenico fornisce costantemente un reperto positivo, rappresentato da diverse fasi di sviluppo, qualunque sia il periodo del decorso clinico nel quale l'esame venga praticato (inizio dell'apiressia, apiressia avanzata, imminenza dell'ac-

cesso, accesso avanzato, defervescenza). S'intende, però, che nei diversi periodi si trova una prevalenza delle forme riferibili all'una o all'altra fase ».

Non posso, infine, dimenticare i casi di segmentazione endoglobulare verificati nel sangue circolante e che si interpretano come segmentazione delle amebe circolanti (quelle da me riferite alla prima fase). Questi pochi reperti, in singoli casi riscontrati anche da me, possono avere una doppia interpretazione e cioè:

1.° Che si tratti veramente di una segmentazione precoce a sostanza globulare ben conservata, quale si osserva anche nelle febbri intermittenti comuni (veggasi ad esempio la descrizione ed il disegno ch'io stesso ho fatto per la quartana);

2.° Che trattisi, invece — interpretazione questa cui più volontieri mi accosto — di forme che, quasi casualmente, sieno uscite dagli organi interni per entrare nel sangue circolante.

Nell'uno e nell'altro caso è evidente che, trattandosi di reperti eccezionali, essi non possono costituire la base di una legge. La seconda interpretazione, poi, è anche in armonia colla mia dottrina dello sviluppo continuato negli organi interni.

Certamente questi reperti di regolari forme di sporulazione endoglobulare, così nel sangue circolante come nella milza, si possono con frequenza alquanto maggiore verificare nei casi più gravi (perniciose), ma questo significa soltanto che, in casi siffatti, i parassiti di sviluppo più o meno avanzato, che possono trovarsi in grandissima quantità negli organi interni, sono entrati in circolazione in numero un po' maggiore.

È superfluo il dire che la successione delle forme raggruppate nelle tre fasi descritte, può essere verificata con maggiore o minore regolarità e purezza a seconda della maggiore o minore regolarità del processo febbrile: in fondo, credo di potere affermare che nella milza si può osservare una successione di forme, che ha certa corrispondenza con quella, che tanto più facilmente può essere verificata nel sangue circolante dei casi di terzana e quartana classiche. In questo ordine d'idee sto anzi per dire che l'esame della milza, teoricamente dovrebbe dare lo stesso risultato dell'esame del sangue del dito nelle febbri intermittenti comuni. Ho detto teoricamente, perchè, a parte le difficoltà tecniche dell'esame, di gran lunga maggiori, per la milza si presenta l'impossibilità clinica di fare una certa serie di punture metodiche successive.

Pei criterî che questi esami possono fornire, importa assai avere in mente che i parassiti malarici entro il tessuto splenico non sono distribuiti in modo uniforme, ma a focolai e che, mentre in taluni focolai stanno raggruppate forme riferibili a certe fasi, in altri possono prevalere le forme appartenenti ad una fase più o meno diversa.

Da quanto precede risulta adunque, che l'esame del contenuto splenico fornisce costantemente un reperto positivo rappresentato da diverse fasi di sviluppo, qualunque sia il periodo nel quale si fa l'esame. Si intende però che, ne' diversi periodi, si trova una accentuata prevalenza dell'uno o dell'altro gruppo di forme. In ogni modo, sempre riesce più facile, come nelle intermittenti comuni, rintracciare le forme di avanzato sviluppo o di vicina sporulazione. Vuol essere notato su questo punto che, mentre si è fin qui insistito nel dire che le forme di segmentazione si possono più facilmente trovare nella milza in coincidenza del brivido, in fatto la cosa accade in modo assai diverso; precisamente la ricerca delle dette forme di sviluppo più avanzato e di segmentazione, anche nelle forme regolari si fa con miglior risultato parecchie ore prima (3-4-5-6) dell' insorgenza della febbre. Parmi anzi che questa precedenza della maturazione dei parassiti rispetto all'insorgenza della febbre costituisca veramente altra particolare nota per le febbri estivo-autunnali. Naturalmente, non prendo qui in considerazione i casi gravissimi — perniciosi — nei quali le forme di segmentazione pel vicino succedersi ed incalzarsi delle diverse fasi, possono trovarsi in qualsiasi periodo.

Sembrami opportuno notare ancora, che nelle febbri estivo-autunnali difficilmente si osserva quella regolarità e allineamento, nella successione delle fasi di sviluppo, che è invece così caratteristico per le intermittenti comuni. Tal fatto evidentemente non è senza importanza clinica, in quanto che, come spiega la graduale insorgenza della febbre e la forma continua o subcontinua di essa, così ci dà ragione della meno frequente comparsa del brivido in tal gruppo di febbri malariche.

❦

In precedente punto, nell'accennare, con linee molto generali, alle fondamentali differenze che esistono tra le febbri intermittenti classiche

(terzane e quartane con loro combinazioni) e le così dette febbri estivo-autunnali, io ho già ammesso, a priori, che oltre alle differenze nella sede anatomica del parassita, vi possono essere anche delle differenze risultanti « dalle combinazioni locali, fors'anche istologiche, nelle quali il parassita è obbligato a vivere ». Con queste parole io ho inteso riferirmi ad un possibile **sviluppo endocellulare dei parassiti malarici** (sviluppo in leucociti od in elementi dei tessuti) ed alle condizioni di eccezionale protezione che da questa recondita sede ad essi possono derivare. Ora, anche su questo speciale punto delle mie osservazioni credo opportuno fermare per un momento la nostra attenzione. Voglio, anzi, subito rilevare che la discussione qui strettamente si connette con quella sul così detto fagocitismo e sui ben noti reperti clinici ed anatomo-patologici, che al processo fagocitario si riferiscono.

I casi di inclusione dei parassiti malarici nei globuli bianchi, da noi vengono genericamente riferiti a fagocitismo, nel senso che trattisi di un processo di distruzione di quelli effettuata da questi. Siamo anzi abituati a tener conto delle successive modificazioni, cui gli stessi parassiti vanno incontro in modo graduale, per l'azione dissolvente del protoplasma dei globuli bianchi, ravvisando in tale processo fagocitario uno dei coefficienti per la frequente attenuazione od estinzione spontanea dell'infezione malarica.

Ora, se tutto questo può essere ammesso come giusto per la massima parte dei casi, e sopratutto per quelli nei quali il processo patogenico ha la principale sua sede nel sangue circolante (terzane e quartane classiche colle loro combinazioni), ciò non vuol dire che il processo debba svolgersi sempre e con assoluta necessità nello stesso senso distruttivo. È, invece, molto verosimile che, analogamente a quanto è stato ammesso per microrganismi patogeni di altra classe, anche i parassiti malarici inglobati dai globuli bianchi, anzichè andare incontro ad un processo distruttivo, possano, in certe condizioni, continuare a vivere, svilupparsi, riprodursi, per avventura, ben anco prendendo essi stessi il sopravvento sulla vita degli elementi che li hanno inglobati [1]. Questa supposizione

[1] Su questo argomento, come vogliono essere menzionati i macrociti *necrociti* o *necrobiotici*, accennati da Bignami nelle sue « ricerche sull'anatomia patologica delle

è suffragata da una serie di reperti che meritano d'esser presi in molta considerazione, quali coefficienti che aiutano a spiegare talune circostanze di significato più generale; s'intende che qui io intendo esclusivamente riferirmi alle febbri estivo-autunnali. I reperti sui quali ora richiamo in modo speciale l'attenzione sono, come dissi, tanto *anatomo-patologici,* quanto *clinici.*

I primi sono rappresentati dalla presenza, in diversi fra gli organi interni, particolarmente midollo delle ossa e milza, di un numero più o meno grande, talora enorme, di cellule contenenti i parassiti malarici in tutte le diverse fasi del loro ciclo, cioè dalle piccole amebe endoglobulari alle forme di sviluppo più avanzato, comprese le fasi riproduttive. I parassiti inclusi sono talvolta in quantità così grande da risultarne l'immagine di vere forme cistiche; gli stessi parassiti inglobati, poi, come dirò appresso, se talvolta presentano veramente i segni di un processo distruttivo da cui sono invasi, ben di sovente, invece, si presentano ottimamente conservati e colla fisonomia di forme, che, pur appartenendo a fasi diverse, accennano a sviluppo progressivo.

Di natura e carattere essenzialmente eguale sono i reperti che chiamai clinici, in quanto risultano dall'esame del materiale ottenuto mercè le metodiche punture spleniche esploratorie.

Qui non intendo occuparmi dei reperti anatomo patologici, ma osservo soltanto che, mentre la presenza di cellule contenenti parassiti malarici, a diverso periodo di sviluppo, costituisce uno dei più ovvî reperti cadaverici, sopratutto nelle forme perniciose con accentuata localizzazione splenica o midollare, non può dirsi altrettanto nel riguardo clinico pel contenuto splenico. È però vero, che, anche nel materiale splenico, lo stesso reperto a me si è presentato, sebbene in misura assai diversa, con tale frequenza, da farmi inclinare ad ammetterne la costanza, dovendosi pur tener conto della possibilità che i casi, nei quali quella verifica è mancata, siano in parte da attribuirsi ad insufficienza delle indagini. E qui

---

perniciose » (pag. 22 e fig. 12, tav. 1ª), così devesi pure tener conto delle osservazioni in base alle quali anche Bastianelli venne indotto ad ammettere che « con la funzione fagocitaria, i leucociti subiscono delle alterazioni per le quali finiscono per cadere in necrosi ». (I leucociti nell'infezione malarica, pag. 17-19).

vuolsi anche prendere in considerazione la distribuzione a focolai dei gruppi parassitarî nelle diverse loro fasi, di cui ho precedentemente fatto parola. Tutto questo è, ad ogni modo, subordinato al diverso grado dell'infezione. Mentre nelle infezioni di notevole intensità e aventi spiccata tendenza ad aggravarsi, le cellule contenenti un numero più o meno grande di parassiti, possono essere tanto numerose per cui nel materiale splenico di ogni puntura in un solo campo microscopico s'arriva a scoprirne parecchi, nei casi più lievi, invece, le stesse forme possono essere così rare, che solo coll'insistente studio di parecchi preparati si può arrivare a scoprirne qualcuno.

Del resto, anche nello speciale riguardo delle manifestazioni fagocitarie, le febbri estivo-autunnali presentano note includenti altre differenze di processo fra esse e le febbri intermittenti classiche. Meritano ad esempio, d'essere rilevate le differenze seguenti:

1.° Che mentre nelle intermittenti classiche, le manifestazioni fagocitarie, con molta facilità verificabili anche nel sangue circolante, si svolgono in corrispondenza di ben determinata fase del ciclo parassitario (intorno alla fase di segmentazione, quando la sostanza globulare è distrutta e nel breve seguito, fino a quando le giovani forme si sono allontanate), viceversa, nelle febbri estivo-autunnali è ovvio il verificare, che, nei preparati di materiale splenico, le forme inglobate possono riguardare tutte le diverse fasi del ciclo, dall'inizio di questo, rappresentato dalle piccole amebe endoglobulari, punto o scarsamente pigmentate (1° stadio) e forme successive di graduale invasione della sostanza globulare (2° stadio), alla forma di riproduzione, colle diverse fasi di questa.

2.° Che mentre, rispetto al decorso clinico, nelle febbri intermittenti classiche, la verifica delle manifestazioni fagocitarie, in generale è possibile solo in determinati periodi del decorso degli accessi (inizio e prime ore), viceversa, nelle febbri estivo-autunnali lo stesso reperto, se appena trattasi di forme un po' accentuate, nel materiale splenico può essere verificato in qualsiasi periodo.

Ora, se teniamo conto di tutte queste circostanze e sopratutto del fatto che entro le cellule fagocitarie possono trovarsi tutte le fasi dei parassiti; se ancora ricordiamo che i parassiti inglobati di tutte le fasi, in prevalenza offrono fisonomia di *forme attive e di sviluppo progressivo*, anzichè di forme colpite da processo regressivo, non apparisce certo infon-

data l'idea, che i parassiti delle febbri estivo-autunnali, inglobati dalle cellule midollari o spleniche, entro queste trovino le condizioni adatte per vivere, e ulteriormente svilupparsi, verificandosi un vero ciclo endocellulare.

Dato ciò, si presenta pure ovvia l'idea che tale sviluppo endocellulare rappresenti, insieme al fatto del trovarsi i parassiti fissati nell'intimo del tessuto splenico (sia pure in parte stagnanti entro i capillari), uno dei dati valevoli ad illuminare taluni punti del problema clinico, che finora hanno figurato fra le incognite.

A me sembra, ad esempio, che, in siffatte condizioni di vita i parassiti malarici veramente godano il vantaggio di una singolare protezione rispetto all'azione dei farmaci antiparassitarî. Da questo ordine di dati, quale naturale conseguenza scaturirebbe una soddisfacente spiegazione e della non infrequente impotenza della chinina, pur amministrata, colle più alte dosi come nelle febbri estivo-autunnali è uso (fatto questo che, figura fra i più impressionanti nello studio clinico di tale gruppo di febbri) e delle recidive, che, malgrado tutto, con tanta frequenza le stesse febbri presentano, facilità di recidiva che pur costituisce altra fra le note cliniche caratteristiche delle febbri estivo-autunnali ([1]).

❖

Volendo soddisfare, nel modo meno incompleto possibile, all'impegno assuntomi di qui esporre le impressioni, che mi sono rimaste in seguito agli studi compiuti nel periodo estivo-autunnale ora trascorso, dovrei ancora prendere in esame una serie di dati degni tutti della maggiore considerazione. Ma oramai temo di aver già sorpassato i confini dell'esposizione sommaria che io mi era proposto; pertanto, credo di dovermi limitare ad una semplice enumerazione degli altri fatti (ciascuno dei quali meriterebbe se ne facesse argomento di speciale studio) che mi hanno maggiormente colpito.

In modo particolare stanno impressi nella mia mente taluni casi

---

([1]) È noto che non sempre le recidive sono legate alla presenza delle semilune.

dimostranti le **diverse speciali localizzazioni**, che possono avere i parassiti malarici.

Ricordo in prima linea un caso (ammalato N. 54 accolto in Sala Benedettina il 16 Settembre) riguardo al quale, mentre per una serie di giorni, con molti, insistenti ed accuratissimi esami, il sangue del dito aveva dato risultato negativo, viceversa le punture spleniche diedero abbondantissimo reperto positivo di parassiti in diverse fasi di sviluppo e, s' intende, essendo pur numerose le forme di segmentazione. Il reperto negativo da me ottenuto, poteva indurre ad un errore diagnostico: io appunto ero tratto a sospettare di altra malattia infettiva (l' ammalato era stato portato nella Clinica in istato algido), ma l'occhio clinico del prof. Rossoni aveva ravvisato l'infezione malarica, e infatti le punture spleniche confermarono interamente questa diagnosi. L' ammalato morì e, per quanto io posso giudicare in base all'esame non ancora completo dei pezzi anatomici, la infezione era localizzata esclusivamente alla milza.

In questa serie di casi ricordo ancora il malato ricoverato il giorno 5 Ottobre nel letto N. 44 della Clinica. Anche in questo, tenuto conto della sindrome sintomatologica e del risultato negativo dell' esame del sangue circolante, contro l'opinione del prof. Rossoni io ero inclinato ad ammettere l'esistenza di una infezione tifosa, ma anche in questo, la puntura splenica dimostrò un abbondante reperto parassitario malarico; al quale reperto ha fatto poi riscontro la successiva comparsa di pochissime amebe nel sangue circolante.

Un caso classico di perniciosa, morto il giorno 19 del p. p. Settembre nel comparto del D. Taussig e sezionato dal D. Bastianelli, ha lasciato in me un incancellabile ricordo, come esempio di una speciale localizzazione. L' infermo, quando venne portato nella corsia, presentava sintomi colerici così spiccati che parvero necessarie le culture speciali a scopo diagnostico. Queste diedero risultato negativo, mentre nel sangue circolante si trovarono in questo caso abbondanti le amebe malariche.

L'autopsia fece riconoscere nell'intestino una sorprendente localizzazione di parassiti malarici in tutte le loro fasi di sviluppo, mentre negli altri organi il reperto parassitario era sommamente scarso o mancante. Senza continuare più oltre ad annoverare casi di localizzazioni (tra i quali sono pure notevoli quelli nei capillari cerebrali), noto che questi fatti senza altro mi ricordano il concetto da lungo tempo formulato nei tuoi scritti,

dai quali già appariva come le diverse forme di perniciosa dipendessero da diverse localizzazioni dell'agente morboso. « La debolezza speciale di un organo o di un apparato rende gli apparati e gli organi più esposti al colpo della potenza nociva, che vi fa punta su, stanziandovi un sintoma più o meno grave e letale. »

Qui pure meriterebbero speciale ricordo, come avrebbero meritato uno studio più accurato di quello che io ho potuto fare, casi nei quali, mentre il sangue circolante aveva dato il solito reperto di scarse o poco abbondanti amebe, viceversa nella milza si trovarono in discreta quantità o abbondanti le forme semilunari nelle diverse fasi del loro sviluppo endoglobulare e libero. Riguardo a queste osservazioni, io mi limito a notare come esse sieno in perfetto rapporto colla legge sviluppata in queste righe [1].

Speciale nota, infine, richiede la questione della **derivazione del pigmento**, di cui periodicamente si vede un'invasione (rappresentata da leucociti melaniferi) nel sangue circolante, mentre nel sangue stesso non si vedono che amebe non pigmentate o munite solo di tenuissimi granuli. Basta avere una volta osservato il contenuto splenico, colla formazione su larga scala del pigmento da parte dei parassiti, per allontanare ogni idea, che per spiegarci l'accennata comparsa del pigmento in grosse e piccole zolle, sia necessario ricorrere ad una speciale produzione di esso, diversa da quella parassitaria, per opera dei globuli bianchi.

*

Perciò che riguarda i più precisi rapporti dei fatti sin qui menzionati collo svolgimento del quadro clinico delle febbri estivo-autun-

---

[1] Poichè, quasi per incidenza, ho qui toccato delle forme semilunari, sebbene mi sia prefisso di non occuparmi in questo scritto dei casi con reperto siffatto, voglio tuttavia anche su tale argomento mettere in nota un'osservazione: trattasi anzi di una obiezione che io intendo fare a me stesso.

Nel mio studio sulle febbri a lunghi intervalli, mentre ho dimostrato la reale esi-

nali e in ispecie colle curve termografiche, coi tipi febbrili ecc., io lascio a te di fare le considerazioni che sarebbero del caso.

Per mio conto, io — che avevo avuto le fortuna di scoprire la biologia dei parassiti delle febbri classiche ed i rapporti esistenti tra lo sviluppo dei parassiti e le diverse fasi della febbre — avrei sperato

---

stenza di forme cliniche caratterizzate dall' insorgenza di accessi febbrili, isolati od a gruppi, separati da periodi di apiressia della durata di parecchi giorni (5, 8, 10, 12 ecc.), io ho pur inteso rilevare; 1° che codesti tipi di febbre intermittente malarica sono legati alla presenza nel sangue circolante delle diverse forme parassitarie appartenenti al gruppo delle così dette semilune, s'intende le forme di sviluppo già avanzato, quali, di regola, si trovano nel sangue circolante); 2° che in detta categoria di febbri in corrispondenza degli accessi ha sempre luogo un'invasione nel sangue circolante di maggiore o minor quantità delle piccole note amebe endoglobulari, che presto scompariscono dopo appena un accenno di sviluppo.

Ora, tenendo conto di questi fatti, di più considerando che anche nel sangue circolante le forme semilunari si presentano sotto forme notevolmente diverse e tali da far supporre si tratti di modificazioni riferibili a successive fasi di sviluppo, pur dichiarando di non essere riuscito a constatare la fase riproduttiva, ho creduto di poter ritenere che la periodica comparsa delle piccole amebe endoglobulari in coincidenza degli accessi, si dovesse riferire ad una fase riproduttiva o ad un processo di segmentazione delle semilune. Ricordo, anzi, come in proposito io abbia ben anco formulato in forma ipotetica, uno schema delle successive fasi di sviluppo.

Contro questi studi vennero bensì sollevate delle obiezioni; e si vollero anche negare le febbri a lungo intervallo, riferendo i casi da me così interpretati a semplici recidive.

Senza negare l'esistenza di casi, che possono essere interpretati altrimenti, a quest'ora, per le molte osservazioni comunicatemi, credo di essere autorizzato a ritenere confermata la eccezionale esistenza di febbri le quali, per legge parassitaria, ricorrono a lunghi e più o meno irregolari intervalli e legate alla presenza nel sangue delle forme semilunari. Per altro, quanto alla più precisa interpretazione patogenica, in presenza dei nuovi dati da me qui esposti, è evidente che ora si presentano altre possibilità.

Dal momento che ora devesi ritenere che le febbri intermittenti malariche caratterizzate dalla presenza di semilune nel sangue circolante, nel loro periodo iniziale (quando nel sangue non si trovano che le piccole amebe endoglobulari) sono legate a forme parassitarie che vivono, crescono, si riproducono, compiono il loro ciclo negli organi interni, senza che le forme di avanzato sviluppo compariscano nel sangue circolante, come si può escludere che anche nei periodi successivi di tali febbri, quando il reperto parassitario è esclusivamente rappresentato, almeno in apparenza, delle semilune circolanti (colla periodica invasione delle piccole amebe), come si può escludere, dico, che anche gli accessi febbrili ripetentisi ad intervalli più o meno lunghi, piuttosto che legati alla supposta fase riproduttiva o di segmentazione delle semilune

di potere anche qui ricostruire la storia naturale dei parassiti delle febbri estivo-autunnali, non avendo trovato conformi ai dati di fatto il ciclo quotidiano o biduale fin qui descritto. Invece debbo dire che i risultati, da me ottenuti finora, non mi permettono di esporre, sullo speciale argomento, nulla di preciso; questi risultati mi fanno anzi giudicare, che, tanto riguardo alla biologia dei parassiti delle febbri estivo-autunnali, quanto riguardo alle molte questioni relative, toccate in questo lavoro, rimane ancora aperto il campo per molteplici ricerche future.

*

Ad ogni modo, fin d'ora, in base ai risultati precedentemente esposti e pur tenendo conto delle lacune, io credo che, così dal punto di vista della patogenesi parassitaria, come dal punto di vista clinico, le febbri da infezione malarica si possano distinguere in due grandi gruppi:

PRIMO GRUPPO. — Febbri, la cui patogenesi è legata a parassiti, che hanno sede *prevalente* e prevalentemente compiono le fasi del loro ciclo nel sangue circolante.

SECONDO GRUPPO. — Febbri, la cui patogenesi è legata a parassiti, che hanno sede *prevalente* e prevalentemente compiono il loro ciclo, in condizione di relativa stabilità, negli organi interni (particolarmente midollo delle ossa e milza).

Le febbri del **primo gruppo**, ormai con sicurezza, si riferiscono a

circolanti, siano invece legati al ciclo di sviluppo delle forme parassitarie aventi stabile domicilio negli organi interni?...

Quest'obiezione veramente non ha che il valore di un'ipotesi, e di un'ipotesi alla quale non difficilmente potrebbesi contrapporre delle osservazioni certo non insignificanti; è ad ogni modo troppo evidente che la sicura soluzione del problema, qui posto, non potrebbe derivare che da ulteriori affatto speciali ricerche.

specie o *varietà* diverse di parassiti, ed in relazione colla diversa biologia di questi, possiamo distinguere:

a) Febbri intermittenti legate al ciclo di un parassita (**amoeba malariae** var. *febris quartanae*) che compie il suo sviluppo in tre giorni. Come ormai è generalmente riconosciuto, a seconda che in questo sottogruppo di febbri l'infezione è rappresentata da una, due, tre colonie o generazioni parassitarie, vi hanno le quartane semplici, le doppie, le triplicate (speciale categoria di febbri quotidiane), lasciando a parte certe febbri irregolari, pur riferibili, col criterio parassitologico, alle quartane e che sono legate a parecchie generazioni di parassiti che si succedono senza l'ordinario intervallo di un giorno.

b) Febbri intermittenti legate al ciclo di un parassita (**amoeba malariae** var. *febris tertianae*) che si sviluppa in due giorni. A questa seconda specie o varietà di parassita malarico appartengono, a seconda che nel sangue esiste una o due generazioni o colonie di parassiti, maturanti con un giorno di intervallo, i tipi della terzana e di terzana doppia altra speciale categoria di quotidiane. È superfluo il dire che, per ragione parassitaria e clinica possono ancora riferirsi a questo sottogruppo certe febbri irregolari, perchè legate alle stesse amebe della febbre terzana, le quali qui pure possono trovarsi in colonie o generazioni, che si succedono senza l'ordinario intervallo di un giorno.

Al **secondo gruppo** appartengono febbri che clinicamente si presentano sotto tipi multiformi, spessissimo irregolari, e riguardo alle quali, pel momento, non è possibile fare un raggruppamento basato su una determinata biologia o ciclo di sviluppo del parassita. Stanno qui raggruppate molte febbri le quali, a seconda della durata e del modo di succedersi degli accessi o del complessivo contegno della curva termica, si presentano col tipo di quotidiane, di bidue (curve termiche che comprendono parte di due giorni) di irregolari, di subcontinue e subentranti, di perniciose.

Trattasi in ogni caso di generazioni parassitarie che, trovandosi nei

parenchimi degli organi in diversa fase di sviluppo, a periodo abbastanza regolare, oppure con successione più o meno continuata, dànno origine a gettate o colonie di giovani forme, che in quantità o grande o piccola od insignificante possono venire riversate nel sangue, dando luogo al noto reperto di piccole amebe endoglobulari.

Entrano in questo grande gruppo le febbri che dominano, durante i mesi più caldi, nei paesi ove la malaria ha maggiore intensità e virulenza (campagna romana, paludi pontine, maremma toscana, alcune zone delle Puglie, della Basilicata, di Sicilia, Sardegna, Algeria, Caucaso, molte plaghe dell'America, ecc. ecc.). S'intende che questa localizzazione non è rigorosa, giacchè, ad esempio, anche nei paesi, ove la malaria di solito è mite, non è escluso che, in circostanze speciali, possano insorgere forme da riferirsi a questo stesso gruppo. E anche per questo che assai più importante della distinzione basata su criterio topografico, od anche di stagione, è quella che ha riguardo al criterio patogenico ed emerge dalla biologia e prevalente sede di sviluppo dei parassiti.

Nel riguardo diagnostico, importa tener conto che — mentre nel primo gruppo l'esame microscopico del sangue sempre fornisce risultato positivo in ogni periodo dell'andamento clinico, colle caratteristiche modificazioni legate alle diverse fasi di sviluppo, che prevalentemente si svolgono nel sangue — nel secondo gruppo invece (febbri estivo-autunnali), nè è assolutamente costante il reperto specifico pel sangue circolante, nè le forme parassitarie, che si vedono nel sangue circolante, presentano quella successione di fasi, che invece è così caratteristico per le febbri del primo gruppo: sopratutto non vi ha rapporto di proporzione tra il reperto ematologico e le manifestazioni generali dell'infezione malarica.

Non meno per ragione parassitologica che per ragione clinica, a questo stesso gruppo di febbri devonsi ascrivere le febbri intermittenti, di vario tipo, legate alla presenza nel sangue di quelle forme, la cui biologia rimane ancora non ben determinata e che, per la figura sotto la quale prevalentemente si presentano, vennero designate col nome di semilune o di corpi falciformi (Laveranie secondo la denominazione di Grassi). Come figurano qui le febbri intermittenti a lunghi intervalli, così a questa stessa categoria si possono ancora riferire molte febbri ad intervalli brevi, come pure altre quotidiane, delle subcontinue, ecc. Ho detto

per ragione parassitologica, e con ciò ho inteso accennare alla derivazione delle semilune dalle stesse piccole amebe endoglobulari (estivo-autunnali), la quale derivazione, se solo eccezionalmente può essere osservata nel sangue, abbastanza facilmente può invece essere studiata, mercè la verifica di una successione di fasi, nel midollo delle ossa e nella milza, nei casi di perniciosa mortale. La ragione parassitaria risulta anche dal fatto che nei casi di questa categoria, gli accessi febbrili sono sempre accompagnati da una più o meno abbondante invasione nel sangue circolante di piccole amebe endoglobulari, verosimilmente originate per processo formativo speciale degli stessi corpi falciformi.

La ragione clinica emerge dall'ovvia esperienza che le febbri legate alle semilune si presentano sempre come una successione delle febbri che nel periodo iniziale si svolsero quali febbri o quotidiane o bidue o irregolari, ecc., riferibili al nostro secondo gruppo.

XXIX.

UEBER DIE PATHOLOGISCHE HISTOLOGIE DER RABIES EXPERIMENTALIS

(TAFEL LI)

(BERLINER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT — II. CONGRESS-NUMMER. 1894)

In verschiedenen kurzgefassten Mittheilungen in den Abhandlungen der medico-chirurgischen Societät zu Pavia lenkte ich bereits die Aufmerksamkeit der Forscher auf eine Reihe histologischer, von mir in den centralen Nervenorganen solcher Thiere beobachteten Veränderungen, welche nach Impfung mit Virus rabicum fixum (1) gestorben waren.

(1) Unter den jüngsten histologischen Studien über Rabies verdienen besonders folgende angeführt zu werden: a) Karl Schaffer, Nouvelle contribution à la pathologie et à l'histo-pathologie de la rage humaine. Annales de l'Institut Pasteur, 1889, pag. 644. b) M. V. Babes, Sur certains caractères des lesions histologiques de la rage. Annales de l'Institut Pasteur, 1892, pag. 209. — C. Golgi, Beitrag zum Studium der histologischen Veränderungen des centralen Nervensystems bei experimenteller Rabies. Bull. Soc. Med. Chirurg. de Pavie. 29. Janvier 1887. Gazzetta degli Ospedali No. 12, 1887. — Contribution à l'étude des alterations histologiques du système nerveux central dans la rage expérimentale. Arch. italien. de Biologie. — Nochmal über Veränderungen der Centralorgane des Nervensystems bei Rab. experim. Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia. Sed. 15 März 1890. Gazzetta degli Ospedali 1890. — Bemerkungen über Veränderungen des centralen Nervensystems bei Rab. experim. (Beitrag zur experimentalen Pathologie des Nervengewebes.) Atti VII. Congres. Soc. Freniatrica Italiana, tenuto in Milano. Settem. 1891. Arch. It. per le Malattie nervose. Anno XXVIII, 1891, p. 93. — Noch eine Bemerkung zum Beitrag der Kenntnisse über die pathologische Anatomie der Rab. experim. Rend. Soc. Med. Chir. di Pavia. Sed. 11 Giugno 1892. Gazzetta med. di Pavia. Anno I, No. 8, 1892. — Ueber den Ursprung des Trochlearis und eine Frage der allgemeiner Histophysiologie, welche sich darauf bezieht. (Mit 2 Figuren, von denen eine das Verhalten einer bestimmten Categorie von Nervenzellen bei Rabies darstellt.) Rend. R. Accademia dei Lincei. Maggio 1893.

Bei Besprechung dieser Veränderungen habe ich angegeben, dass dieselben in ihrem Zusammenhang sowohl nach typischen Eigenschaften als nach Ausdehnung und Constanz des Vorkommens einen wirklich charakteristischen anatomisch-pathologischen Befund der experimentellen Tollwuth bilden.

Diese meine Beobachtungen wurden aber von denen nicht anerkannt, die sich hinterher mit demselben Gegenstand beschäftigt haben und theils negative, theils positive aber abweichende Resultate erhielten, auch ist es meinen Beobachtungen passirt, dass sie der Beachtung überhaupt entgangen sind.

Es ist sicher nicht dieser Umstand, der mich auf die Sache zurückzukommen und hier eine kurzgefasste Abhandlung über jene Befunde zu bringen veranslasst, sondern speciell das Verlangen, die Aufmerksamkeit der Forscher auf das Factum zu richten, dass die in vorliegenden Bemerkungen beschriebenen und abgebildeten genauen Veränderungen zum guten Theile nur durch meine Methode der Schwarzfärbung (Colorazione nera, Silbermethode?) erklärt werden können. Es schien mir angebracht, zur Evidenz zu beweisen, dass gerade diese meine Methode nicht exclusiv zum Studium der normalen Organisation des centralen Nervensystems dienen, sondern auch ganz gut der Pathologie Nutzen bringen könne, indem sie viele pathologische Veränderungen klar legt, die den mit anderen, sonst üblichen Hülfsmitteln der Technik arbeitenden Forschern entgangen sind, so empfindlich die betr. Methoden auch sind und mit wie grosser Sorgfalt sie angewandt sein mögen.

Andererseits halte ich es für am Platze, noch einmal die Thatsache hervorzuheben, dass jede Anwendung der neuen Methode immer von einer Ausdehnung unseres Wissens gefolgt ist.

Betreffs der Silberfärbung habe ich seit 1874 ihre Verwerthbarkeit bei der Untersuchung patholog.-anatomischer Objecte dadurch gezeigt, dass ich morphologische Veränderungen nachwies, die, obgleich gut characterisirt, dennoch auf andere Art nicht bemerkbar gemacht werden können.

Bei der Schilderung eines Falles von Veitstanz mit Geistestörungen habe ich diese Methode angewendet. (Rivist. clinic. di Bologna 1874). Sie diente mir dazu, eine Reihe sehr feine und diffuser Veränderungen aufzudecken, welche als neue Entdeckungen hinsichtlich der pathologischen

Histologie dieser Krankheit gelten können. Die Figur welche (s. Tafel LI, Fig. 1) (auch zum Beweise der Beziehungen zwischen den anatomischen Veränderungen des Veitstanzes und denen der rabies) von einem meiner Präparate des Kleinhirns eines Veitstanzkranken wiedergegeben ist, scheint mir hinreichend zu beweisen, wie sehr ich damals Recht hatte, auf der Anwendung der Methode zu bestehen. Dieser Fall von Chorea wurde von Ziemssen in sein Handbuch aufgenommen und commentirt; das hat aber nicht verhindern können, dass derselbe Fall von andern Forschern (z. B. von Nauwerck), die sich mit der pathologischen Histologie von Veitstanz beschäftigen, übergangen wurde: überhaupt hat die Anwendung der Methode auf die Pathologie keinen anderen Erfolg gehabt, als dass im vorigen Jahre Dr. Colella in meinem Institute sie in ausgedehnter Weise zum Studium der feinen histologischen Veränderungen der Nerwencentren bei verschiedenen Formen von Psycose anwendete.

All das, wünsche ich, möge zur Rechtfertigung dafür dienen, dass ich in parenthesi die Motive anführe, welche mich zur Veröffentlichung dieser Bemerkungen, sowie dazu veranlassten, die Möglichkeit erfolgreicher Anwendung meiner Methode der Silberfärbung zu betonen.

Auch scheint mir eine andere Betrachtung allgemeiner Natur nicht unnöthig: Zur Zeit ist die eifrige Erforschung der Krankheitsursachen die Hauptsorge des Pathologen gewarden; die überraschenden Eroberungen der modernen Medicin auf dem Felde der Aetiologie erklären und rechtfertigen reichlich dieses Streben.

Wenn aber, wie gesagt, die Wichtigkeit der ätiologischen Ergebnisse, welche den Ruhm der modernen Medicin bilden, die neuen Arbeitsströmungen beweisen und rechtfertigen kann, so kann deshalb die Missachtung nicht gerechtfertigt erscheinen, mit welcher Viele die Untersuchungen ansehen, die sich speciell auf die pathologische Morphologie beziehen. Was mich betrifft, so stellt das Studium der Ursachen von Krankheiten und der anatomischen Veränderungen derselben nur zwei verschiedene, aber, um zur Kenntniss der intimen Natur der krankhaften Processe zu gelangen, convergirende Wege dar.

Diese beiläufige Bemerkung allgemeiner Natur findet meiner Meinung nach eine specielle Illustration hinsichtlich der Studien, die sich auf die Rabies beziehen. Denn die pathologische Anatomie war gleich mit der Behauptung bei der Hand, die Studien hätten nichts Concretes zur

Bestimmung des anatomischen Substrats dieser so wichtigen Krankheit ergeben. Mit vollem Rechte wandten sich die Forscher dazu, mit Eifer die muthmassliche infectiöse oder parasitäre Ursache zu suchen; man machte auf diesem Wege Riesenschritte; dennoch muss eingestanden werden, dass das parasitäre Wesen noch nicht festzustellen war!

Trotzdem — wollte man auch auf die Studien über anatomische Alterationen keinen Werth mehr legen, weil sie nach allem nur den Schlusseffect der infectiösen Ursache darstellen — kann man sich doch nicht darauf steifen, die beschriebenen Veränderungen als nicht constant und nicht charakteristisch zu erklären. Es fehlt aber nicht viel, dass man die Rabies zu der Zahl der Krankheiten sine materia rechnet! « Die pathologische Anatomie der Rabies, so steht in einer der neusten Publicationen geschrieben, giebt uns ebenso viele mangelhafte Resultate, wie die neueren Untersuchungen über die Natur des Virus rabies. In den Nervencentren der an Rabies gestorbenen Menschen und Thiere wird keine Verletzung gefunden, die man constant und charakteristisch nennen könnte ».

Schliesslich noch die jüngste Beobachtung von Gowers: « Die Veränderungen der Nervenzellen in den gehärteten Präparaten sind nur unbedeutend » (Handbuch der Nervenkrankheiten 1892. S. 304).

Dem stelle ich die Resultate meiner Beobachtungen gegenüber, in deren Verlauf — da ich mir vorgenommen hatte, sowohl die Veränderungen der äusseren Form der Elemente wie ihren inneren Bau zu studiren — verschiedene Verfahren verwendet wurden.

Während ich mir vorbehalte, auf diesen Punkt in einer anderen detaillirteren Arbeit zurückzukommen, will ich an dieser Stelle eine einfache Aufzählung meiner Befunde geben, indem ich einem kleinen Theile derselben erläuternde Figuren beifüge.

I. *Veränderungen in der Structur der Nuclei.* Auf das Studium derselben bezieht sich die von mir Ende 1887 veröffentlichte Notiz. Die Anschwellung, der Verlust der reinen Contouren, das Hervortreten des Chromatins sind Veränderungen, die sich immer — wenngleich in verschiedenem Grade, ungleicher Verbreitung und besonders verschiedener Topographie — in den verschiedenen das Nervengewebe bildenden Elementen vorfinden. Dennoch lege ich denselben keinen zu grossen Werth bei, weil man an dem pathologischen Charakter dieser Modificationen

Zweifel erheben könnte. Dagegen halte ich die Prüfung der wohlbekannten und klassischen Veränderungen, welche die indirecte Zelltheilung charakterisiren, einer besonderen Beachtung werth. Ich prüfte diese Veränderungen: 1. in den Gefässendothelien, 2. in den Zellen der Neuroglia, 3. in den Epithelialzellen des Ependyms. Die Reihenfolge, in welcher ich diese verschiedenen Kategorien von Elementen genannt hahe, drückt auch — in fallender Ordnung — das Maass aus, in welchem diese selben Elemente verändert erscheinen.

Betreffs der Nuclei der Nervenzellen bestätige ich das Vorhandensein diffuser Veränderungen darin — in meiner ersten Bemerkung hervorgehoben —, die vielmehr einer Cariolyse, als einer progressiven Entwickelung zugeschrieben werden müssen. In der That sind solches Formen häufig genug, welche in ausgezeichneter Weise die verschiedenen Phasen der Kariokinese vortäuschen: Anschwellung, Verlust des blasenartigen Charakters, Hervortreten des Stroma, Spindeln, äquatoriale, sternartige Knäuel etc. etc. — Uebrigens niemals Formen von wirklicher Kerntheilung. Ferner macht eine sorgfältige Beobachtung darauf aufmerksam, dass die Mengen von Chromatin, welche die Nuclei aufweisen, weit davon entfernt, die den chromatischen Fasern des activen und in Bewegung begriffenen nuclearen Stroma eigenthümliche Regelmässigkeit und Continuität zu besitzen, sich im Gegentheil in Form von kleinen kurzen, unregelmässigen Fragmenten zeigen, welche sich bekanntlich in den im Verfall begriffenen Elementen vorfinden. Dass es sich wirklich um einen Verfall handelt, wird durch den granulösen Charakter, durch Zusammenschrumpfen, Verstümmelung und das atrophische Aussehen des Zellenkörpers bestätigt.

Für das Vorkommen der hier angeführten nuclearen Veränderungen, glaube ich bemerken zu müssen: 1. dass diese Veränderungen von mir hauptsächlich an Kaninchen angetroffen wurden, die ich tödtete, bevor sie den äussersten Grad von paralytischer Rabies erlangt hatten; 2. dass ich in den Windungen des kleinen Gehirns (doch mit Beschränkung auf die Oberfläche derselben) klassische Form von Mitoses in den mehr oben auf liegenden Zellen schon am 4. oder 5. Tage der Impfung habe zeigen können, d. h. als noch keines der Rabies eigenthümlichen Symptome erschienen war: ein derartiger Befund dünkt mich specieller Beachtung werth, weil er beweisen würde, dass die anatomischen Aeusserungen der Rabies (reizbare Periode) schon demonstrirbar sind, bevor die functionellen Störungen sich kund thun.

II. *Störungen in der Form und Structur des Körpers der Nervenzellen.* Sie sind constant, ziemlich ausgedehnt und verschiedenen Charakters Ich halte es für nöthig, sie wie folgt zu gruppiren;

a) Verschmälerung, Vacuolenbildung, blasenförmige Umwandlung der Nervenzellen. Diese Benennungen bezeichnen die verschiedenen Phasen desselben Processes von der leichteren bis zu der mehr ausgesprochenen Form.

Innerhalb der ersten Phase — der Verschmälerung — erscheinen die Nervenzellen nur leicht geschwollen, die Zellsubstanz zeigt sich hier und da in verschiedenen Grade durchscheinender und weniger färbbar.

Bei der zweiten Phase — dar Vacuolenbildung — lassen sich an einer oder mehreren Stellen des Zellkörpers — bei den Purkinje'schen Zellen besonders im tiefliegenden Theile desselben — mehr oder minder auffallende kleine Höhlungen erkennen, welche von feinem Gebälk durchzogen werden, das man den Rest (Rückstand) der zerrissenen Zellensubstanz nennen kann. Das Volumen der Zelle ist beträchtlich vergrössert.

Eigenthümlicher und auffallender ist eine Veränderung, welche ich hinsichtlich des von den Zellen angenommenen Aussehens eine blasenförmige Transformation nennen zü dürfen glaube. Der Zellkörper ist 3—4—5 mal und öfter grösser als normal; aber zur Bestimmung der Contour des Körpes ist eine grössere Aufmerksamkeit und die Anwendung specieller technischer Hilfsmittel nöthig, weil diese Contour durch eine etwas glänzende feine Linie vorgestellt wird, welche wie eine kleine Membran aussieht. Das Zellprotoplasma wird durch eine kleine granulöse Anhäufung vertreten, die immer — in den Zellen Purkinje's — in der Peripherie liegt, von wo die Protoplasmaforsätze ausgehen. Ein Rest von cellularer Substanz zeigt sich gewöhnlich in Form einer kleinen, stark Licht brechenden Zone im tiefen Theil das Zellkörpers, wo der Nervenfaden entspringt. Der Nucleus liegt im Allgemeinen an dem oberen Theil der Zelle, nicht selten sieht man ihn inmitten des Bläschens. Von dieser Form, bei der die Blase ohne Inhalt ist, geht es stufenweise zu dem oben genannten Stadium über, in welchem die Blase von feinem Gebälk durchsetzt wird.

Wie sich verschiedene Phasen der Veränderungen an demselben an paralytischer Rabies gestorbenem Thiere vorfinden können — an der einen Stelle mehr diese, an der anderen mehr jene — so findet man an

der verschiedenen Thieren bald die eine, bald die andere Phase. In mehreren Fällen war die Veränderung nur im ersten Grade vertreten.

Diese Veränderungen wurden bald an den mit Liquid. Flemming fixirten Stücken nach dem Tode des Thieres, bald an den in Alkohol erhärteten gefunden. Die Art, wie die gleiche Veränderung auftritt, ist aber etwas verschieden, je nachdem die eine oder andere Fixirmethode angewendet wird. Die Fig. 2 (Taf. LI), giebt eine vollständig genügende Vorstellung davon, wie sich die Veränderungen in den mit Liquid. Flemming fixirten Präparaten bemerkbar machen.

Wenn hier die Zellen von Purkinje besonders in Betracht gezogen werden, so soll das nicht heissen, dass die Veränderung für diese Kategorie von Elementen exclusiv sei, sondern sie existirt auch in grosser Ausdehnung in den Gehirnnervenzellen, in den Zellen der Med. oblongat. und des Rückenmarkes. In letzterem Theile des Nervensystems fand ich sie besonders bei Vergiftung mit einem schwächeren Virus (Strassentollwuth). In den verschiedenen Partien ferner zeigt die Veränderung Abarten von verschiedener Physiognomie, z. B. im Rückenmark findet man die Vacuolenbildung am stärksten ausgesprochen.

b) Veränderungen, die sich bei den besonders auf das Studium der äusseren Form der Nervenzellen gerichteten Methoden ergeben haben.

Wie schon bemerkt, decken sich diese Beobachtungen mit dem von mir 1874 veröffentlichten Falle eines Veitstanzes; ebenso habe ich bemerkt, dass die Fig. 1 zu dem Zwecke reproducirt ist, um die Analogien in der Natur des anatomischen Processes klar zu stellen (Folgen eines ausgedehnten parenchymatösen entzündlichen Zustandes), der sich bei klinisch und ätiologisch so sehr abweichenden Krankheiten entwickelt.

Durch meine Färbungsmethoden ergeben sich zur Evidenz sehr ausgesprochene Veränderungen sowohl im Zellenkörper, wie in seinen Fortsätzen.

Bei beiden handelt es sich um mehr oder minder hervortretende Veränderungen, circumscripte oder diffuse Schwellungen Schrumpfungen mit Substanzverlust, ein Process progressiver Atrophie, die sich scheimbar von den Protoplasmafortsätzen nach dem Zellkörper erstreckt und auch diesen in Mitleidenschaft zieht.

Die Zellengruppe der Figur soll eine Vorstellung von den progressiven Veränderungen geben; nur macht bie übertriebene Reduction des Durchmessers der Zinkotypie die Figur 3 Taf. LI weniger demonstrativ.

Hinsichtlich der Protoplasmafortsätze besteht eine ziemlich durchgängige Veränderung, die sich von dem Beginne der Fortsätze bis zu ihren feinsten Unterabtheilungen erstreckt und nicht nur eine Steigerung des normalen Verhaltens in ihrem mehr oder weniger regelmässig varicösen Aussehen ist.

Die Zellen der Figur 4 geben eine Vorstellung der Veränderungen, aber auch hier hindert die übergrosse Reduction des Durchmessers den demonstrativen Charakter. Ziemlich ausgesprochene Veränderungen sieht man an den Aesten der Ganglienzellen der verschiedenen Provinzen der Hirncentren. Sie verlieren ihre Homogenetität, haben ein ausnehmend körniges Aussehen und zeigen diffuse Schwellungen — so dass ein varicöses Aussehen sich daraus ergiebt. Derartige Veränderungen des normalen Charakters sind auch mit den gewöhnlichen Hülfsmitteln hinreichend demonstrirbar; doch leichter zeigt sich dies Alles mit meiner Methode der Silberfärbung. Die Figur 5 giebt eine Zelle von Purkinje aus dem Gehirn eines an Virus fix gestorbenen Kaninchens. Während sie eine hinreichende Vorstellung der Veränderung des Nervenfortsatzes giebt, dient sie gleichzeitig dazu, die von mir vorher beschriebenen Angaben zu stützen. Selbstverständlich kann sich diese Veränderung in sehr verschiedenen Formen zeigen.

Hinsichtlich der morphologischen, durch Silberfärbung demonstrirbaren Veränderungen kann es fraglich sein, ob die Imprägnirung auch dann gelingen kann, wenn die Zellsubstanz selbst angegriffen ist. Ich kann nicht läugnen, dass dies zum Theil richtig ist. Aber sicher tritt die Reaction auch oft in degenerirten Zellen ein, sogar im Zustand vorgeschrittener Atrophie, in Zellen, die sich nur unter der Form von runden Körpern mit kaum angedeuteten kurzen und unregelmässigen Forsätzen zeigen. Der Nervenfortsatz hat deutlich eine grössere Resistenz als der Protoplasmafortsatz oder die Zellsubstanz. Auch in den formlosen Resten der Nervenzellen ist schliesslich klar und deutlich der Rest einer Nervenverlängerung zu entdecken und zu unterscheiden.

Eine in diesen Präparaten zur Evidenz bewiesene Thatsache ist, dass die Nervenzellenweränderungen nicht übereinstimmend in den verschiedenen Gebieten des centralen Nervensystems ausgedehnt, sondern nach Herden vertheilt sind. So sieht man sehr häufig neben mehr oder weniger ausgebreiteten Zonen mit verschieden alterirten Zellen andere

Zonen, deren Zellen ein normales Aussehen haben. Dies ist nicht unwichtig für eine Gegenüberstellung des normalen und pathologischen Zustandes. Solche Vergleiche wurden von mir in ausgedehntem Maasse an den Gehirnen von Thieren gemacht, welche in Folge der Impfung gestorben waren, und an den Gehirnen ebenso behandelter aber gesunder Thiere.

c) Körnig-fettige Entartung der Nervenzellen. Sie findet sich neben den oben beschriebenen Veränderungen und ist sehr häufig. Sowohl für die Gesammtheit des histologischen Bildes, wie hinsichtlich der einzelnen Elemente stellt diese Alteration eine vorgeschrittene Phase in der Entwicklung des krankhaften Processes vor. — Die Möglichkeit einer völligen Vernichtung der Nervenzellen ist nachdrücklich erörtert worden, und die Beobachter (ziehe z. B. Adler: Ueber einige pathologische Veränderungen im Gehirne Geisteskranker, Archiv f. Psychiatrie, Bd. V, 1875) haben sich vorzugsweise dagegen ausgesprochen. Wenn man den Befund von Formen berücksichtigt, die nur als Reste von Nervenzellen aufgefasst werden können, welche eine vorgeschrittene Fettentartung aufweisen, — wenn man ferner bedenkt, dass ich in meinen Schnitten von Kleinhirn und Rückenmark ausgedehnte der Nervenzellen beraubte Strecken gefunden habe, die nur aus kleinen Körnchenhaufen bestanden — zögere ich nicht, zu behaupten, dass hauptsächlich bei Formen mit protahirtem Verlauf eine richtige Zerstörung der Nervenzellen in beträchtlichem Maasse Platz greifen kann.

Die Veränderungen, zu deren Erläuterung die Figur 6, Taf. LI dient, verbinden sich mit den hier angeführten regressiven und verdienen wohl eine besondere Bemerkung. Die kleine Veränderung, welche hier besonders unsere Aufmerksamkeit wachruft, ist hauptsächlich durch eine Verrückung des Nucleus in bestimmter Direction bedingt. Diese Verrückung tritt bisweilen auf, ohne dass die cellulare Substanz augenscheinlich alterirt ist; häufig ist die nucleare Abweichung von mehr oder weniger hervorragender Veränderung des Zellkörpers begleitet (stark körniges Aussehen, Schwellung des Zellkörpers in der Anfangsphase, Verkleinerung deutliche Atrophie, mir vorgeschrittener granulös-fettiger Entartung).

Diese Veränderung ist mit besonders aufgefallen, weil sich solche Zellen ganz und gar von dem gewöhnlichen Typus der centralen Nervenzellen entfernen.

Es handelt sich um die grossen runden oder birnenförmigen Zellen, die immer einen einzigen Fortsatz haben, der sich in kurzer Entfernung vom Zellkörper mit Myelin umgiebt und sich so als wahrer Nervenfortsatz charakterisirt. In Parenthese bemerke ich, dass ich, im Gegensatz zu den meisten Anatomen, welche solche Zellen als der Quintuswurzel angehörig betrachten —, mit Deiters kein Bedenken trage, sie für Elemente des Sympathicus zu halten.

Die Verschiebung des Nucleus verlangt, wie gesagt, eine besondere Beachtung, weil sie nach besonderer Richtung hin Platz greift; man beobachtet, dass bei der grösseren Zahl von Fällen der Nucleus in der Richtung der einzigen Verlängerung liegt, welche die Zellen haben. Bisweilen scheint er dort eingekeilt, von wo genannte Verlängerung ausstrahlt. Ich habe gesagt: bei der grössten Zahl von Fällen, weil in einigen Zellen der Kern an einem anderen Punkte der Peripherie des Zellkörpers hervorragt. Obige Verschiebung des Kerns ist gewöhnlich auch von Veränderungen in seiner Structur begleitet. Bei der classischen Blasenform hat er oft eine ovale, mehr oder weniger in die Länge gezogene Form, die Conturen weniger bestimmt; manchmal ist er atrophisch, oft auf eine kleine Anhäufung einer Substanz reducirt, welche dann intensiv die Farbstoffe aufnimmt und ein Rest von Stroma (Chromatin) ist, welches auseinander zu fallen beginnt. In einigen Fällen könnte man sagen, dass ein vollständiger Zerfall des Kerns stattgefunden habe. Ausserdem werden solche Zellen ohne Kern gefunden, während andere nur eine kleine Anhäufung von körniger Substanz aufweisen, correspondirend mit dem Ursprung des Nervenfortsatzes. Diesen vorgeschrittenen atrophischen Process pflegt man dann zu finden, wenn der Tod in vorgerückter Periode und mit ausgeprägtesten paralytischen Anzeichen eingetreten ist.

Eine weitere Veränderung der Zellen wird durch die Bildung einer peripherischen Zone des Zellkörpers repräsentirt, welche bei homogenem Aussehen manchmal deutliche Kerne, manchmal kleine körnige Anhäufungen enthält, die intensiv die Farbstoffe aufnehmen.

Hinsichtlich der Bedeutung eben genannter Veränderungen erlaube ich mir, noch einige Betrachtungen hinzuzufügen. Die Verschiebung des Kerns wurde von mir schon mehrmals an manchen Categorien von Nervenzellen hervorgehoben: z. B. spielt sie in der Reihe der unter dem Namen « blasenartige Transformationen » beschriebenen Veränderungen

eine Rolle; doch verhält sie sich nicht so wie bei der speciellen Categorie der hier in Betracht kommenden Zellen. Während erstere als Folge gewisser Veränderungen (Vacuolenbildung, blasenartige Transformation) ohne bestimmte Gezetzmäsigkeit eintritt, oder (wie z. B. in den Zellen von Purkinje) mit Vorliebe nach oben stattfindet — hat letztere verschiedenen Charakter und wahrscheinlich auch verschiedene Bedeutung. Entweder erkrankt sie in der öfters gennanten Richtung (d. h. nach dem Ausgangspunkt des Nervenfortsatzes) oder sie tritt in Zellen auf, die weder Anschwellung, noch sogenannte Vacuolen zeigen, aber in anderer Hinsicht alterirt sind, indem sie in ihrer Gesammtheit granulösen Charakter aufweisen.

Dieser Zusammenhang mit der Kernverschiebung, die ich dem Sympathicus zuschreibe, scheint mir nur hinsichtlich der von mir bezeichneten Verschiebung (spostamento) der Nervenzellen der Spinalganglien zu suchen zu sein. Nur was die Categorie der peripherischen Zellen betrifft, ist die Orientirung über die Richtung der Verschiebung schwer, weil es bekanntlich bei Schnittpräparaten von Ganglien beinahe unmöglich ist, den genauen Ausgangspunkt der Nervenfaser zu erkennen.

Betreffs der durch Formation der homogenen peripheren Zone repräsentirten Veränderung, die aber nur in einer bestimmten Anzahl von Zellen auftritt, beschränkte ich mich auf die Bemerkung, dass dieselbe wahrscheinlich der Ausdruck der pathologischen Betonung einer Thatsache ist, welche unter normalen Bedingungen so wenig bedeutet, dass sie der Aufmerksamkeit entgeht, d. h. der Thatsache des Vorhandenseins einer unbedeutenden pericellularen Hülle bei einigen der in Frage stehenden Zellen. Doch behalte ich mir vor, auch hierüber weitere Untersuchungen anzustellen.

d) Körnig fettige Entartung der Neurogliazellen. Ich fand sie ziemlich diffus zerstreut in den verschiedenen Gebieten des Nervensystems, meist in den Formen von langem Verlauf (nelle forme a lungo decorso). Zum Beweis beschränke ich mich darauf, eine abbildung zu geben (s. Fig. 7).

III. *Veränderungen in den Intervertebralganglien.* Hinsichtlich des peripherischen Nervensystems beschränke ich mich — unter Bezugnahme auf die bekannten und so interessanten Studien von Di-Vestea und Zagari — darauf, daran zu erinnern, dass ich die Intervertebralganglien immer verändert gefunden habe, — obwohl innerhalb der verschiedenen Gruppen unbeständig localisirt, — so zwar dass sich in ihrer Gesammtheit ein ab-

solut characteristischer Befund ergab. Ausser der bekannten Rundzellenanhäufung und der Gefässerweiterung, die schon oft besprochen ist, hebe ich unter den besonderen Veränderungen der Nervenzellen die häufige Vacuolenbildung hervor, die nicht selten so stark ist, dass dadurch die Zellen blasenartigen Character erhalten. Ferner die grobkörnige Beschaffenheit des Zellprotoplasmas die besonders das Innere des Zellkörpers betrifft und die gleichzeitige Bildung eines peripherischen, homogenen Randes; die Verschiebung des Kerns nach der Peripherie, der dabei verlängert erscheint, als hätte er eine Compression erlitten. Oft kommt es vor, dass der Kern gerade gegen den Rand des Zellkörpers steht, wo er nur schwer gefunden werden kann. In einigen Fällen scheint er ausserhalb der Zelle und unterhalb der Zellmembran zu sein. Besonders pflegt man diese peripherische, homogene Zone in den Zellen zu beobachten, die gleichzeitig ein grobkörniges Innere aufweisen; ebenda wird der Kern zuweilen von einer Anhäufung chromatischer Körnchen in vorgeschrittener regressiver Metamorphose gebildet.

*

Dieser Aufzählung der Befunde füge ich nur wenig hinzu. Vor Allem muss ich gegen die Behauptung protestiren: man könne in den an Rabies gestorbenen Thieren keine constanten Veränderungen wahrnehmen. Nicht nur bestehen solche, sondern es handelt sich um Veränderungen, welche sich leicht bestätigen lassen. Natürlich nur unter der Bedingung, dass man die verschiedenen zum Studium der nervösen Elemente üblichen Verfahren gebraucht und dass man nicht einzelne Stellen sondern alle hauptsächlichen Gebiete des centralen Nervensystems einer fleissigen und geduldigen Prüfung unterzieht.

Treten in der Rabies anatomisch-pathologische Veränderungen auf, welche den Titel charakteristische verdienen? — Die Antwort hierauf bedarf vorgängiger Erwägung.

Wenn man diese Bezeichnung in absolutem Sinne oder im sinne specifischer Veränderungan wenden will, so glaube ich, dass diese Bezeichnung streng genommen bei keiner der genannten Veränderungen statthaben kann. Nur könnte in diesem Sinne meiner Ansicht nach überhaupt keine mor-

phologische Veränderung hinsichts irgend einer Krankheit charakteristisch oder morphologisch genannt werden. Im Allgemeinen ist das Charakteristicum die Gesammtheit, nicht die einzelnen Veränderungen. Indem ich mich auf ein Beispiel aus der Neuropathologie beschränke, bemerke ich, dass, während sich schwer ein ebenso charakteristischer anatomisch-pathologischer Befund aufweisen liesse wie bei der Tabes, andererseits keine einzige der einzelnen Veränderungen — weder an den Ganglienzellen noch an den Nervenfasern oder der Neuroglia u. s. w. — charakteristisch oder specifisch genannt werden kann. Dasselbe ergiebt sich bei dem anatomisch-pathologischen Befund der Tollwuth.

Hier sind die Veränderungen an den Zellkernen nicht charakteristisch, weil dieselben Veränderungen auftreten, wenn die Nervelenemente einer mechanischen oder chemischen Reizung unterworfen werden. Ebenso kann die Vacuolenbildung etc. nicht charakteristisch genannt werden (obgleich letztere sich in dem kleinen Gehirn bis jetzt noch nicht bei anderen Processen gezeigt hat), weil diese sich bei mehreren Affectionen der Centralorgane, besonders des Rückenmarks gefunden hat. Die neuropathologische Litteratur ist heutzutage an Beobachtungen dieser speciellen Veränderungen, die sich aus Verwundungen oder Erweichungen oder Entzündungsprocessen ergeben, sehr reich. — Dasselbe kann von der Fettentartung, der Knötchenbildung u. s. w., d. h. von der identischen Alteration der Axencylinder gesagt werden.

Würde man mich aber fragen, ob ich die Existenz eines für die Rabies charakteristischen anatomisch-pathologischen Befundes annähme, würde ich ohne Zögern antworten, weil hier nicht nur die Gesammtheit der verschiedenen Veränderungen, sondern auch der Modus ihrer Aufeinanderfolge und ihr specieller Zusammenhang mitsprechen.

Wohin sollen wir nun die Gesammtheit des beschriebenen Befunde stellen?

Nach Massgabe der Grundsätze der allgemeinen Pathologie, scheint mir, dass die Thatsachen, welche das anatomische Substrat der Rabies, bilden, auf einen Entzündungsprocess bezogen werden können, der in seinen charakteristischen Stadien gerade alle von mir angeführten Veränderungen einschliessen kann: irritative Zustände mit Betheiligung der Cirkulation (active Hyperämie), Proliferation der vasalen und circumvasalen Elemente und Infiltration mit Leukocyten im ersten Stadium. Verschiedene

Veränderungen der fixen elemente mit je nach ihrer Natur verschiedenem Charakter in späteren Stadien; schliesslich regressive Processe. — Wenn man auf alle Fälle einen Namen finden will, der in synthetischer Weise die Natur der anatomischen Veränderungen des centralen Nervensystems bei der Tollwuth charakterisirt, könnte man sagen, der anatomische Process sei eine Encephalo-Myelitis parenchymatosa, und thatsächlich finden sich die einzelnen angeführten Veränderungen ebenso bei der Entzündung des Nervengewebes.

Es wäre übrigens verfehlt auseinanderzusetzen, dass diese anatomischen Veränderungen nur den schliesslichen Ausgang eines Processes bilden, der auf eine specifische, durch ein Agens vivum bedingte Ursache zurückzuführen ist, obwohl es bis jetzt der Wissenschaft noch nicht gelungen ist, sich über Vorhandensein und Natur desselben eine genaue Vorstellung zu verschaffen. Es versteht sich von selbst, dass, wenn man von einem Agens vivun spricht, auch hierin die Möglichkeit mit einbegriffen ist, dass ein chemisches, von jenem supponirten organisirten Agens vivum erzeugtes Matarial (Gift) ebenfalls dabei eine Rolle spielt. Hierüber giebt es bekanntlich schon jetzt positive Daten. Da aber meine wenigen Beobachtungen nur anatomischer Natur sind, halte ich es bei der Wichtigkeit des Falles für angemessen, die pathogenetische Reihenfolge dieser Veränderungen zu bestimmen und zu sehen, zu welcher Kategorie von krankhaften Processen letztere zu rechnen seien. — Wie mir scheint, gestatten unsere Kenntnisse folgende Zusammenstellung:

Eine erste der Entwickelung angehörige Gruppe, — gekennzeichnet durch das Hervortreten des Kern-Chromatins, durch sehr zahlreiche und charakteristische Formen von Zeiltheilungen (Neuroglia, Gefässendothelien) durch das erste Auftreten nuclearer Bewegungen auch in den Nervenzellen (obwohl die Bewegung später aufhört, um Transformationen Platz zu machen, welche den Verfall der Zellen charakterisiren), durch diffuse Gefässerweiterung und durch leukocytäre Infiltration der Gefässwände und des umliegenden Gewebes, — würde in ihrer Gesammtheit einen Reizungszustand des centralen Nervensystems ausdrücken.

Dabei halte ich die von mir gefundene Thatsache eine besonderen Erwähnung werth, dass die ersten Anzeichen dieses Reizungszustandes schon am 5. Tage nach der Impfung demonstrirbar sind, d. h. zu einer Zeit, wo die klinischen Erscheinungen der Rabies noch felhen. Dieses

anatomische Detail giebt eine interessante Analogie mit der semiologischen Beobachtung von Ferri (¹), dass nämlich bei intercraniell geimften Kaninchen fast regelmässig am 5. Tage der Impfung eine gesteigerte Temperatur zu Tage tritt, eine Steigerung, welche bei den meisten Fällen das Maximum am 6. Tage erreicht, um später bis zum Tode des Thieres beträchtlich zu sinken. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von Pasteur und Roux überein, welche während der ersten Entwickelungsperiode eine leichte Steigerung der Temperatur bemerkten (²)

Zu Gruppe 2 kann man rechnen: Anschwellung, Ausdehnung, Vacuolenbildung, Formveränderung, granulöses Aussehen der Nervenzellen und Neuroglia und andere gelegentliche Veränderungen, die ein Abweichen von gewöhnlichen Verhalten (ricambio materiale) dieser Elemente bezeichnen; hierzu kann auch die varicose Anschwellung der Nervenfortsätze und der Axencylinder gerechnet werden.

Zu Gruppe 3 gehören verschiedene andere mehr vorgeschrittene Veränderungen der Nervelenemente, welche in entschiedener Weise den Charakter eines regressiven Processes haben: vorgeschrittene Vacuolenbildung mit Zerfall der Nervenzellen, körnig-fettige Entartung derselben und der Zellen der Neuroglia und des Axencylinders u. s. w.

Diese Gruppirung der anatomischen Befunde ermöglicht meiner Meinung nach eine gewisse Beziehung zu den klinischen Stadien, die man (wenn auch etwas künstlich) zu unterscheiden pflegt.

(¹) G. FERRI, Contribution à l'étude séméiologique et pathogénique de la rage. Vol. III, pag. 604, No. 10. Octobre 1889.

(²) Diese Temperatursteigerun wurde von Hogyes und Babes sorgfältig studirt, deren Arbeiten in den Annalen des Instituts von Pasteur veröffentlicht wurden.

Tafel LI.

Fig. 1. — *Purkinje'sche Zellen aus dem Kleinhirn bei einem Fall von Veitstanz* — varicöse Anschwellung der Nervenfortsätze — (nach einem photographischen Negativ vom Jahre 1874).

Fig. 2. — *Verticalschnitt der Kleinhirndecke eines in Folge einer Virus-rab-Impfung gestorbenen Kaninchens.* — Zellen von Purkinje mit mehr oder weniger fortgeschrittener Entleerung und Transformation des Bläschens. — (Fixirt mit Liquid. Flemming.)

Fig. 3. — *Gruppe von Nervenzellen der Gehirnrinde eines nach Rabiesimpfung gestorbenen Kaninchens.* — Verschiedener Grad der Entartung und Atrophie des Zellkörpers und der Protoplasmafortsätze.

Fig. 4. — *Nervenzellen aus dem Fuss des Hippocampus eines tollen Kaninchens.* — varicöser Zustand der Protoplasmafortzätze; Atrophie des Zellkörpers; Anschwellungen der Nervenverlängerung.

Fig. 5. — *Purkinje's Zelle des Kleinhirns eines tollen Kaninchens.* — Nervenfortsatz mit rozenkrenzförmigen Anschwellungen.

Fig. 6. — *Monopolare Nervenzelle v. d. Basis der Corp. mammill. eines a. 8 Tage in Folge Virus-rab-fix. Impfung gestorbenen Kaninchens.* – Grobkörniger Charakter der Zellsubstanz; Verrückung des Nucleus gegen den Ursprung des Nervenfortsatzes.

Fig. 7. — *Neurogliazelle.* — Körnig fettige Entartung.

Fig. 1.

Fig. 4.

Fig.

C. Golgi del.

Ulrico Hoepli. Ed

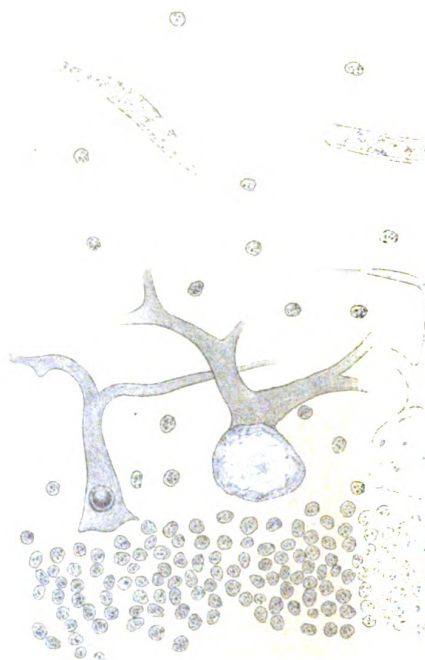
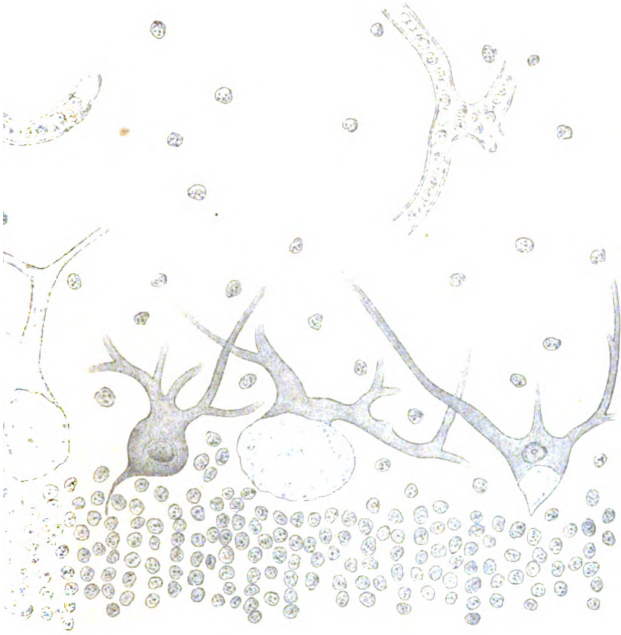
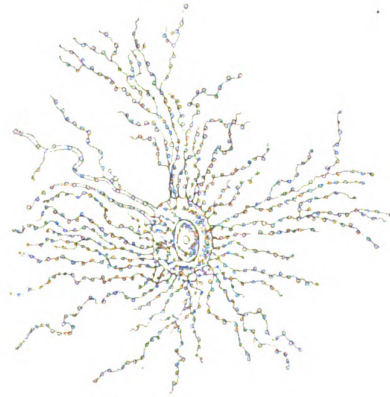
Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 5.

Fig. 6.

...tore-Milano.

Lit Tacchinardi e Ferrari Pavia

INDICE ALFABETICO

DELLE MATERIE CONTENUTE NEL III VOLUME

F

G

I

L

M

N

P

R

S

T

V